SEPARAT-ABDRUCK AUS
Encyclopädische Jahrbücher der gesamten Heilkunde. Neue Folge, 7. Bd.
Herausgeber: Prof. Dr. ALBERT EULENBURG in Berlin.
Verlag: URBAN & SCHWARZENBERG in Berlin und Wien.

Krebsforschung. Vorkommen von Krebs und Übertragungsversuche bei Tieren. Das Vorkommen des Krebses bei Tieren ist lange bekannt. Hunde erkranken sogar nach SCHÜTZ häufiger als Menschen. So kommen z. B. in Berlin auf 10.000 Hunde jährlich 50 Krebsfälle. Doch ist es zweifelhaft, ob es echte Karzinome sind; in den STICKERschen Fällen handelte es sich um Sarkome. Beinahe so häufig wie der Mensch erkrankt das Pferd an Krebs, seltener die anderen Haustiere: Rinder, Katzen, Schweine, Schafe, Ziegen. Auch bei Vögeln und Fischen zeigt sich der Krebs. Bei Pferden sitzt der Krebs gewöhnlich an der Oberkieferhöhle, manchmal an der Lippe; bei anderen Haustieren ist diese beim Menschen so häufige Form sehr selten (v. DUNGERN-WERNER[1]). Am besten studiert ist der Krebs bei Mäusen und Ratten. Daß bei Mäusen der Krebs vorkommt, ist bekannt seit MORAU.[2]) Ihm gelang es auch, den Krebs von einer Maus auf andere Mäuse zu übertragen, aber seine Untersuchungen fanden nicht genügende Beachtung. Die experimentelle Krebsforschung datiert seit jenem Tage 1901, da JENSEN[3]) eine krebskranke Maus fing, von dieser Maus Übertragungen auf andere Mäuse machte und dabei entdeckte, daß mit abgeschwächtem Krebs vorbehandelte Mäuse immun wurden, und auch schon eine Serumtherapie des Krebses inaugurierte. Weiter ausgebaut und vervollständigt wurden seine Untersuchungen insbesondere durch EHRLICH und seine Schüler, durch v. LEYDEN und seine Schüler, durch BASHFORD, ferner durch BORREL u. a.

Was nun den Krebs der Mäuse anbelangt, so handelt es sich stets um erwachsene Weibchen; bisher ist, soweit mir bekannt, niemals bei einer männlichen Maus Krebs gefunden worden. Meist sitzt der Krebs in der Gegend der Brustdrüse oder an der Schulter und an der Vulva, in einem Falle (HERTWIG und POLL[4]) saß er auf der Dorsalseite des Tieres, auf der Schulter bis zum Nacken hin. Diese Lokalisierung könnte einen Zweifel aufkommen lassen, ob es sich um eine Spontanmaus gehandelt habe, d. h. um eine Maus mit spontan entstandenem Tumor, da die weißen Mäuse aus Züchtereien gewonnen wurden. Aber auch bei grauen Mäusen, die nicht als Handelsartikel gezüchtet werden, kommen Geschwülste vor, die keine Beziehungen zur Milchdrüse erkennen lassen. So beschrieben HERTWIG und POLL eine Maus, die zwei Geschwülste hatte, eine kleinere, erbsengroße, rechts hinter der Körpermitte, und eine kirschgroße weiter vorn links. Die meisten Mäusekrebse gehören zu dem Carcinoma simplex alveolare (APOLANT[5]). Es kommen aber auch Zystoadenome vor mit ausgedehnten Hämorrhagien, ferner Übergänge verschiedener Arten. Das spontane Vorkommen von Geschwülsten bei Mäusen ist 0·03% (BASHFORD[6]).

Was nun die Transplantationsfähigkeit der Krebsmäuse anbelangt, so sind die Primärtumoren, auch Spontantumoren genannt, schwer transplantabel. Am wenigsten transplantabel sind die hämorrhagischen Ge-

schwülste (EHRLICH[7]). EHRLICH gelang es, unter 1500 Einzelimpfungen mit Primärgeschwülsten nur 41 positive Resultate zu bekommen. BASHFORD erhielt unter 2278 Primärtransplantationen nur 3·2% Erfolge; HERTWIG und POLL arbeiteten mit 9 Spontangeschwülsten, für die sie im ganzen 220 Tiere verwandten; von denen bekamen 7 bei dem ersten Übertragungsversuch einen Tumor. Dagegen ändert sich die Virulenz der Tumoren bei den weiteren Übertragungsversuchen erheblich. Sie steigt in den meisten Fällen sehr bald auf 50% Ausbeute, ja bei einzelnen Tumoren beträgt die schließliche Ausbeute 100%. CLOWES und BÄSLACK[8]) fanden, daß man ein besseres Einwachsen der Tumorstücke erzielen kann, wenn man die Wachstumsgeschwindigkeit durch einmaliges Erwärmen der Zellen steigert.

In anderen Fällen kann umgekehrt, wie BASHFORD zeigte, die anfängliche Übertragungsfähigkeit eines Tumors schließlich erlöschen.

Bei den Übertragungen kommt es sehr auf die Art der Übertragung an.

Es gibt drei Methoden. Die erste, von JENSEN, EHRLICH und MICHAELIS angewandt, besteht darin, daß die freipräparierte und abgetrennte Geschwulst in einem Porzellanmörser unter Zusatz einer steril und physiologisch gemachten Kochsalzlösung zu einem Brei zerrieben und Portionen von ihm den Versuchstieren unter die Rückenhaut mit einer PRAVAZschen Spritze oder mit einer groben Einstichkanüle gespritzt werden. Die zweite Methode stammt von BASHFORD. Er hat mit einer weiten Einstichkanüle kleine Stückchen aus der Geschwulst ausgestochen und durch Einstiche unter die Haut des gesunden Tieres gebracht. Die dritte Methode von HERTWIG und POLL besteht in der Transplantation von Geschwulststückchen auf chirurgischem Wege. Zunächst wurde bei den Versuchstieren die Hautstelle, an welcher implantiert werden sollte, von allen Haaren befreit dadurch, daß sie mit einer Paste von Schwefelbaryum eingerieben wurde. Nach 5 Minuten ließen sich die Haare an den Stellen, wo sie aus den Haartaschen austreten, mit Wasser abbürsten. So wurde ein glattes Operationsfeld gewonnen, das mit Schwefeläther desinfiziert wurde. Die Haut wurde nunmehr auf 1 *cm* Länge gespalten. In die Schnittöffnung wurden mit der Pinzette 2—4 Stückchen von der Größe eines Hirse- bis Pfefferkorns, welche mit der Schere vom Tumor abgetrennt waren, in eine Tasche des lockeren Unterhautgewebes links und rechts von der Öffnung geschoben. Die Schnittfläche wurde dann mit einer Nadel mit steriler Seide zugenäht. Die Verheilung der Hautwunde geht bei der Maus gewöhnlich rasch vor sich. Dabei zeigte sich, daß größere Stückchen bessere Resultate für die Transplantation lieferten als kleinere.

Was die Größe der Mäusetumoren anbelangt, so kann diese eine enorme werden, so daß der Tumor manchmal bei weitem an Gewicht die Maus übersteigt.

Die Schnelligkeit der Entwicklung ist eine sehr verschiedene. Manche Tumoren wachsen in wenigen Wochen zur Walnußgröße und darüber, andere brauchen Monate dazu. Auch die Lebensdauer der Mäuse mit Krebs ist eine recht verschiedene. Manche Mäuse können einige Monate mit Geschwülsten leben. Gewöhnlich leben die Mäuse um so länger, je langsamer das Wachstum ist. Die Mäuse sterben, wenn die Haut durch die Größe des Tumors berstet und sich sekundär Ulzerationen einstellen. Zur Metastasenbildung, zum infiltrativen Wachstum neigen die Mäusekarzinome nur wenig. Desgleichen kommt es im Verlauf der Krebskrankheit fast nie zu einer eigentlichen Kachexie. Der Mäusekrebs stellt also eine sehr benigne Form der Krebskrankheit dar. Man hat deshalb lange bezweifelt, ob überhaupt der Mäusekrebs zu denselben Krebsen, zu denen der menschliche Krebs zählt, zu rechnen sei. Der histologischen Struktur nach könnte man immerhin zweifelhaft sein, da das infiltrative Wachstum nur ein geringes ist. Aber schließlich ist dieses doch vorhanden. Ebenso fehlt trotz der geringen Neigung zur Metastasenbildung dieses Merkmal der Malignität keineswegs. Wenngleich die Metastasenbildung auch bei gutartigen Geschwülsten vorkommen kann, so ist sie doch konstant bei den bösartigen. Ferner finden wir allerdings erst bei sehr großen die Haut perforierenden Tumoren Neigung zu geschwürigem Zerfall. Das Hauptmerkmal aber, welches das Mäusekarzinom mit den malignen Geschwülsten gemeinsam hat, ist die

Übertragbarkeit. Bisher haben sich benigne Tumoren nicht übertragen lassen. Das Mäusekarzinom ist daher biologisch und histologisch dem menschlichen Karzinom vergleichbar, doch ist es im Verhältnis zu den meisten menschlichen Karzinomen eine benigne Geschwulst. Eine Krebsmaus kann leben, ohne Erscheinungen der Kachexie oder erheblichen Krankseins darzubieten, selbst wenn der Tumor die Größe ihres ganzen sonstigen Körpers erreicht hat. So konnte sich infolge der Zunahme des Tumors innerhalb $2^1/_2$ Monaten das Gesamtgewicht eines Tieres von 13·8 *g* auf 29·1 *g* heben (Hertwig und Poll). Und das sind nur mittelmäßig wachsende Tumoren. Ehrlich erzielte in 3—4 Wochen Tumoren von der Größe einer Maus. In drei Monaten entwickelte sich ein Chondrom derartig, daß die Maus 60 *g* wog.

Was nun die Vitalität der Geschwulstzellen anbelangt, so ist dieselbe außerhalb des Tierkörpers ziemlich beständig. Wenn auch Wärme die Krebszellen in ihrer Wachstumsfähigkeit erheblich abschwächt, desgleichen Eintrocknenlassen, so können sie sich doch bei niedrigen Temperaturen auf Eis oder bei —10° sehr lange halten (Jensen, Ehrlich, Hertwig und Poll). So sah sie Ehrlich bei —10° zwei Jahre lang proliferationsfähig bleiben. Chondrome widerstanden dreitägiger Behandlung in flüssiger Luft.

Beim Rind hat Loeb[9]) eine größere Anzahl von Karzinomen beobachtet. Dasselbe dokumentiert sich als Erkrankung des Auges in den meisten Fällen. Er fand bei etwa 4 von 100.000 Schlachttieren, ausgehend von der Caruncula oder ihrer nächsten Umgebung, also von der Stelle, an der die in den Bindehautsack gelangten Staub- oder andere Fremdkörperchen aufgehalten werden, eine Entwicklung des Krebses. Derselbe verbreitet sich in den Lymphbahnen nach der submaxillaren Gegend im Halse und bis ins Mediastinum hinein. Auf einer Farm war diese Karzinomart seit mehr als 10 Jahren endemisch. Bei Schafen und Schweinen waren diese Karzinomkarbunkel selten. Auch andere Karzinome kommen beim Rindvieh vor. So fand Loeb ein Adenokarzinom, das beide Nieren gleichzeitig ergriffen hatte. Bei einem Kalbe fand sich eine Neubildung in einem Ovarium, die aus Corpus luteum ähnlichem Gewebe mit vielen Zysten bestand. Der Uterus zeigte makroskopisch keine Veränderungen, Schwangerschaft hatte nicht vorgelegen. Bei einem Schafe wurden alle Symptome einer Lymphosarkomatose gefunden; viele nicht hämorrhagische Knoten verschiedener Größe fanden sich unter der Haut. Ähnliche Tumoren fanden sich in der Niere und im Herzen. In den Vereinigten Staaten kommen Tumoren bei den Schafen viel seltener vor als beim Rind. Ein Uterushorn eines Schweines war der Sitz eines 16 Pfund schweren Tumors. Metastasen fanden sich in den sublumbalen Lymphdrüsen. Im ganzen hatte der Tumor die Struktur eines Adenokarzinoms mit einigen Besonderheiten.

Beim Hunde fand Sticker ein transplantables Rundzellensarkom, mit welchem er eine Reihe von interessanten Untersuchungen über die Abschwächung der Tumorenimmunisierung gemacht hat, ähnlich wie das bei Mäusen beschrieben worden ist.

Die Hundetumoren Stickers[30]) (4 Spontantumoren) gingen alle aus vom Penis oder der Vagina; in einem Falle vom Oberarm. Die Infektiosität dieser Tumoren ist außerordentlich groß; die Übertragung gelingt fast ohne Ausnahme, so daß L. Michaelis[18]) Zweifel äußert, ob es sich hier um einen den menschlichen bösartigen Geschwülsten analogen Tumor gehandelt habe.

Bei Ratten gelang Hanau die erste Übertragung. Es waren Drüsenmetastasen eines verhornenden Plattenepithelkrebses, die er in die Tunica vaginalis zweier gesunder Ratten verpflanzte. Nach mehreren Wochen erhielt er Krebsknoten auf dem Bauchfell von gleicher Struktur wie der Aus-

gangstumor. Das gleiche gelang v. EISELSBERG mit einem Fibrosarkom. L. MICHAELIS und LEWIN haben dann ein Mammakarzinom der Ratte fortgezüchtet (Adenokarzinom), welches in seiner Virulenz dem menschlichen Karzinom näher kam als die Mäusekrebse. Die Tiere starben an Kachexie; der Tumor setzte makroskopisch Metastasen in fast allen Organen und wuchs deutlich infiltrativ. Im wesentlichen ließen sich, wie LEWIN zeigte, mit diesem Rattentumor dieselben biologischen Tatsachen feststellen wie mit den Mäusegeschwülsten. Im allgemeinen sind Krebse bei Ratten selten, während Sarkome sehr häufig beobachtet werden (APOLANT[20]).

Über ein Katzenkarzinom berichtet v. LEYDEN[25]): Die Katze befand sich in gesegneten Umständen und hatte ein Karzinom an einer der vielen Mammae, das haselnußgroß war. Der Bau des Tumors zeigte eine auffällige Übereinstimmung mit dem Mammakarzinom des Menschen. v. LEYDEN fand in diesem Mammakarzinom besonders zahlreich diejenigen Einschlüsse, welche er als »Vogelaugen« bezeichnet hat. Die Übertragung des Katzenkarzinoms auf andere Katzen, und zwar auf eine alte und zwei junge, mißglückte. Das will aber nichts gegen die Übertragbarkeit sagen, da, wie wir auch bei Mäusen gesehen haben, immer nur ein sehr geringer Prozentsatz der Spontanmäusekarzinome sich übertragen läßt und man wohl eine weit größere Anzahl von Übertragungen hätte machen müssen, um zu einem positiven Resultat zu kommen.

Über das Vorkommen von malignen Tumoren bei Hühnern wird berichtet von L. MICHAELIS[22]) und EHRENREICH.[21]) Sie beobachteten drei maligne Tumoren bei Hennen, von denen zwei Adenokarzinome und einer eine sarkomartige Geschwulst war, nachdem schon zuvor von PICK[24]) und KOCH[23]) zwei sichere Fälle von Hühnerkarzinom veröffentlicht worden waren. In diesen beiden Fällen handelte es sich um Plattenepithelkrebse des Mundbodens. In den Fällen von MICHAELIS und EHRENREICH war ein Karzinom der Ovarien und des Darmes vorhanden. Das letztere war ungefähr haselnußgroß und mit dem Magen und der Milz verwachsen. In der Leber zeigten sich Metastasen. Das Karzinom saß am oberen Rande des Dünndarms und hatte eine weiche Konsistenz. Ein Dünndarmkarzinom war gänseeigroß. Die beiden Ovarialtumoren waren höher differenzierte Karzinome vom Typus des Adenokarzinoms, sie waren kleinapfel- bzw. mannsfaustgroß, von fester Konsistenz, höckriger Oberfläche und rötlichgrauer Farbe. In beiden Fällen hatte eine Aussaat metastatischer Knötchen auf dem Peritoneum stattgefunden. Auch Sarkome kommen, wie EHRENREICH festgestellt hat, vor; er fand sie am Dünndarm.

Was nun die Häufigkeit der Hühnerkarzinome anbelangt, so verfügt EHRENREICH über 7 maligne Hühnertumoren, von denen 5 sicher Karzinome waren. Diese Geschwülste wurden gewonnen aus einem Material von annähernd 2000 Hennen, und zwar in der Weise, daß das Personal eines Hotels, welches das Ausnehmen der Hühner besorgte, ihm die Organe von denjenigen Tieren überbrachte, an denen es auffallende Veränderungen bemerkt hatte. Es ist jedenfalls klar, daß dabei kleinere Geschwülste öfters übersehen wurden. Ferner ist zu bedenken, daß keine spontan verendeten Tiere untersucht wurden, sondern nur solche, die für gesund galten, als sie geschlachtet wurden, bei denen also das Karzinom einen zufälligen Nebenbefund darstellt. Aus allem diesen geht der recht hohe Prozentsatz der Hühnertumoren hervor. Es ist interessant, daß nur bei alten Hennen Tumoren gefunden wurden, während unter 3000 jungen Hähnen, die wohl durchwegs im ersten Lebensjahre standen, niemals ein Karzinom sich zeigte.

Von älteren, weniger sicheren Krebsbefunden sei noch ein Leberkrebs erwähnt, den SIEDAMGROTZKY beim Hahn gefunden hat.

Zum erstenmal wurde eine maligne Geschwulst bei einem Kaltblüter im Jahre 1875 von BUGNION beschrieben. Sie fand sich an einem kleinen Fisch, einer Ellritze, und wurde als Riesenzellensarkom gedeutet. MARIANNE PLEHN[10]) hat nun eine Reihe von malignen Tumoren bei Fischen festgestellt, so Sarkom bei Karauschen, ein Zystosarkom in der Rumpfmuskulatur des Bachsaiblings, ein Sarkom in der Rumpfmuskulatur beim Nerfling, Sarkome in der Rumpfmuskulatur der Ellritze, ein Fibrosarkom in der Muskulatur der Nase, ein Myxosarkom in der Orbita einer Schleie, Hautepithelien bei Zyprinoiden. Ferner wurden verschiedene Karzinome gefunden beim Karpfen, beim Goldfisch, beim Riesensalamander, ein Spindelzellensarkom bei der Seeforelle und beim Kabeljau. Auch PICK[11]) und POLL haben eine Anzahl von sarkomatösen und karzinomatösen Tumoren bei Fischen konstatiert. So fanden sie bei einer Forelle eine knollige Geschwulst an der unteren Fläche der Mundhöhle, ferner einen Tumor im Munde. Bei der näheren Untersuchung der Tumoren fand sich eine überraschende Analogie zwischen den Kaltblüterkarzinomen und dem speziellen Aufbau der Krebsgeschwülste beim Menschen. Bei den Salmoniden konstatierte PICK, daß die Tumoren stets von der Thyreoidea ausgingen.

Was die Übertragbarkeit des menschlichen Krebses auf Tiere anbelangt oder des Krebses einer Tierart auf eine andere, so kann man im allgemeinen nur sagen, daß diese Versuche ein negatives Resultat gehabt haben. Trotzdem halten einige Autoren an der Möglichkeit fest. DAGONEY und MOUCLAIRE[12]) übertrugen ein Rektalkarzinom von einem Menschen auf eine weiße Ratte in das Peritoneum. Die Ratte blieb gesund, und der gleiche Knoten wurde, nachdem die Ratte nach 6 Wochen getötet war, einer weißen Ratte Nr. 2 injiziert. Diese wurde nach 3 Monaten getötet und hatte angeblich ein mächtiges Sarkokarzinom. Eine weitere Übertragung gelang nicht. v. HANSEMANN[13]) schließt aus den Abbildungen, daß es sich um einen Tumor inflammatorius gehandelt hat. Weiter berichtet DAGONEY von Übertragungsversuchen mit Stücken eines rezidivierten, rasch wachsenden Epithelkarzinoms des Penis, das auf eine Ratte übertragen wurde. Nach 5 Monaten nach der Einspritzung starb das Tier und es fanden sich geschwulstähnliche Massen von krebsigem Aussehen in der Umgebung des Magens, Knoten von ähnlichem Aussehen in der Leber, Milz und im Bauch. Die histologische Untersuchung ergab angeblich Karzinom von genau gleicher Beschaffenheit wie das Peniskarzinom. Auch CARL LEWIN[14]) hat zahlreiche Übertragungsversuche gemacht vom Menschen auf den Hund. Er hat dabei niemals echtes Karzinom bekommen, sondern Geschwülste, die am meisten von bösartigen Geschwülsten den Sarkomen ähnelten, aber wahrscheinlich Granulationsgeschwülste gewesen sind. Man kann also daher nicht sagen, daß bisher eine Übertragung des menschlichen Krebses auf Tiere in einwandsfreier Weise gelungen ist. Dagegen ist die Übertragung bei gleicher Tierart nicht nur bei der Maus, sondern auch bei anderen Tieren und beim Menschen gelungen. HANAU und LOEB, neuerdings C. LEWIN übertrugen Sarkom und Karzinom bei Ratten, v. LEYDEN-BLUMENTHAL und STICKER beim Hund. v. BERGMANN, HAHN, CORNIL und DOYON führen beweisende Versuche beim Menschen an.

Immunisierung gegen bösartige Geschwülste.

JENSEN machte zuerst die Beobachtung, daß bei den Übertragungen beim Mäusekrebs 50% derselben ohne Erfolg blieben. Zur Erklärung dieser Erscheinung glaubte er annehmen zu müssen, daß gegenüber den verschiedenartigen Tumoren eine natürliche Immunität verschiedenen Grades bestände, die gerade bei seinem Tumor bei 50% aller Mäuse vorhanden gewesen sei.

Er stellte auch schon die Tatsache fest, daß erfolglos vorgeimpfte Tiere trotz wiederholter Nachimpfungen keinen Tumor bekamen. Die letztere Tatsache gilt nun nicht für alle Mäusetumoren. So fand EHRLICH, daß nur nach vergeblicher Impfung mit hochvirulenten Tumoren eine deutliche Immunität für eine zweite Nachimpfung bestand, daß dagegen bei weniger virulenten Tumoren diese Immunität wenig ausgeprägt war. In der Regel gewährte allerdings eine einmalige Einspritzung mit avirulentem Material eine gewisse Immunität, die auch noch durch weitere vergebliche Impfungen gesteigert werden konnte. Die Immunität trat schon nach 7—14 Tagen ein und hielt Wochen und Monate hindurch an. Am besten eignen sich zu solchen Immunisierungen hämorrhagische Tumoren, ferner die rein adenomatös gebauten, bei denen die Übertragung überhaupt nur ausnahmsweise gelingt. EHRLICH bezeichnet solche Mäuse, bei denen eine erste Infektion mit Krebstumoren nicht angegangen ist, als »Nuller«. Die Immunität ist um so größer, je virulenter der Tumor ist, der ohne Erfolg übertragen werden kann.

EHRLICH hatte gezeigt, daß solche Mäuse, welche einmal vergeblich geimpft worden waren, sogenannte Nullerln, auch gegen eine zweite Impfung in der Regel immun blieben oder daß, wenn sie mit einem Tumor, der eine starke Ausbeute bis 100% gab, also sehr virulent war, gespritzt wurden, sich dann in den meisten Fällen nur kleine Tumoren entwickelten, die häufig wieder zurückgingen. Das Gleiche ist von JENSEN mit abgeschwächten Tumoren erzielt worden.

JENSEN erhitzte Tumoren auf über 50° oder ließ sie längere Zeit stehen; dann erwiesen sie sich nicht mehr als übertragbar, aber verliehen den so geimpften Mäusen eine Immunität gegen Impfung mit voll virulenten Tumoren. Eine solche Immunität gegen weitere Tumorenimpfung wurde auch von EHRLICH beobachtet bei Mäusen, bei denen sich bereits ein Tumor entwickelt hatte. Er fand, daß solche Mäuse gegen eine zweite und dritte Impfung immun waren.

EHRLICH konstatierte die fundamentale Tatsache, daß es für den Erfolg der Immunisierung gleichgültig ist, ob die Vorimpfung mit demselben oder einem andern Karzinomstamme erfolgte als die Nachimpfung. Besonders bemerkenswert war, daß auch die Vorimpfung mit Sarkom gegen Karzinom sowie die Vorimpfung mit Karzinom gegen Sarkom schützte. Es besteht also eine Geschwulstpanimmunität, die, wie APOLANT[15]) mit Recht betont, nebenbei ein grelles Licht auf die innere Verwandtschaft der hier in Frage kommenden Geschwulsttypen wirft und die Auffassung der Sarkome als Infektionsgranulome direkt ausschließt. Denn eine Immunität gegen Körperzellen kann nicht gleichzeitig auch gegen einen körperfremden Parasiten gerichtet sein, der erst durch das Auftreten eines infektiösen Granuloms bewirkt wurde.

Gegen Chondrome ist die Immunität nur eine partielle, doch kann sie auch durch geeignete Vorbehandlung noch erheblich gesteigert werden, so daß die bisher gewonnenen Resultate auch zeigen, daß in der Ätiologie eine prinzipielle Verschiedenheit zwischen Chondrom einerseits und Karzinom und Sarkom andrerseits in dem Sinne, daß es sich bei dem ersten um nicht parasitäre, bei den letzteren dagegen um parasitäre Geschwülste handelt, nicht besteht.

Diese Behauptung erhält noch eine weitere Beurteilung durch den Befund von APOLANT[16]), wonach es ihm gelungen ist, einen Rückschlag zu erzeugen von Karzinom in den histologischen Typus des Adenoms. APOLANT fand bei einem Stamme, der bereits über 50 Generationen stets das gleiche Bild eines solid gebauten Karzinoms dargeboten hatte und der sich auch noch weiter in dieser Form züchten ließ, daß bei einer Anzahl von Mäusen sich eine ausgesprochen adenomatöse Struktur zeigte, die sich entweder gleichmäßig über die ganze Neubildung, soweit dieselbe

untersucht wurde, erstreckte oder nur partienweise auftrat. Dieser merkwürdige und plötzliche Umschlag eines malignen Karzinoms in die histologische Form eines gutartigen Adenoms wurde auffallenderweise lediglich bei solchen Tieren beobachtet, welche auf irgend einem Wege partiell immunisiert worden waren. Es ist also durch diese Untersuchungen von Apolant wahrscheinlich gemacht, daß die Bildung gutartiger oder bösartiger Geschwülste nicht abhängig von irgend einem fremden Parasiten, sondern bedingt ist von der Widerstandsfähigkeit des Organismus, in welchem es zur Entwicklung der Tumoren kommt.

Auch bei Ratten bestehen, wie Lewin zeigte, zwischen Karzinom und Sarkom gemeinsame immunisatorische Beziehungen. Interessant ist, daß durch Vorimpfung mit seinem Rattenkrebs oder Sarkom Mäuse gegen hochvirulentes Mäusekarzinom immun wurden. Umgekehrt zeigen auch Ratten, mit Mäusekrebs vorbehandelt, eine gewisse Resistenz gegen Rattentumoren.

Bashford [32]) hatte gezeigt, daß die vorherige Einspritzung von Mäuseblut bei Mäusen eine gewisse Immunität gegen das Wachstum von Karzinomen erzeugte. Im Verein mit Mucray und Cramer [17]) stellte er fest, daß nur Blut, nicht Blutserum eine Wirkung ausübte und daß diese erst 7—10 Tage nach der Injektion in vollem Maße auftrat. Die Geschwulstresistenz konnte durch hohe Geschwulstdosen aufgehoben werden, doch zeigten die entstehenden Geschwülste dann langsameres Wachstum. Schoene [31]) hat die Frage, inwieweit Blut oder Organe einen immunisatorischen Effekt gegen das Wachstum von Mäusekarzinom ausüben, im Ehrlichschen Institut einer weiteren Untersuchung unterzogen. Er wählte zuerst Mäuseembryonen, von dem Gedanken ausgehend, daß, wenn überhaupt Bestandteile des normalen Organismus die Fähigkeit haben sollten, immunisierend zu wirken, diese immunisierende Kraft der einzelnen Gewebe und Organe eine sehr verschiedenartige sein könne, mit den Mäuseembryonen aber wird das ganze Tier zur Verwendung gebracht, das heißt alle in Betracht kommenden Komponenten, so daß auf diese Weise ein planloses Suchen und Durchprobieren vermieden wurde. Die Mäuseembryonen wurden von weißen und grauen Mäusen nach Tötung des trächtiges Tieres dem Uterus aseptisch entnommen und zum Teil frisch verwendet. Es zeigte sich von 13 vorbehandelten Mäusen bei 76% ein negatives Resultat, während bei 28 Kontrollen nur 7% negativ ausfielen. Bei einer anderen Versuchsanordnung fanden sich 77% Nuller gegenüber 11% bei den Kontrollen usw. Auch da, wo sich Tumoren entwickelten, waren dieselben erheblich kleiner als bei den Kontrolltieren. Daraus geht hervor, daß wiederholte Einspritzungen von großen Mäuseembryonen einen immunisatorischen Effekt gehabt haben. Weniger deutlich, aber immerhin noch nachweisbar war auch der Schutz mit Mäuseleber, dagegen war nach Einspritzung mit Mäusehoden kaum ein Unterschied vorhanden. Ebenso wenig zeigte sich eine deutliche Schutzwirkung bei Versuchen, welche mit Hühnchenembryonen angestellt waren. Auch bei Ratten schützte Rattenblut gegen Tumorwachstum (Lewin).

Von ganz besonderem Interesse sind dabei die Versuche, die mit menschlichem Mammakarzinom angestellt wurden. Mit einer großen Wahrscheinlichkeit geht aus diesen bisher noch nicht zahlreichen Versuchen hervor, daß auch mit diesem, das heißt mit artfremdem Material, ein Schutz erzielt werden kann. Auch Bridré [34]) fand, daß Einspritzung von Krebsgewebe ebenso wie von normalem Gewebe eine Erhöhung der Resistenz gegen Krebswachstum bei Mäusen zur Folge hatte. Am stärksten wirkte Milz. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte in Berlin Leonor Michaelis. [18]) Auch er konnte mit Mäuseleber nur eine geringe, aber immerhin zweifellose Immunität erzielen, welche dafür sprach, daß der immunisierende Faktor in den arteigenen Zellen der Maus enthalten sein müßte, weil Versuche durch Immuni-

sieren mit Kuhmilch oder chinesischer Tusche ein negatives Resultat ergeben hatten. Eine Vorbehandlung von Mäusen mit Rattenkrebs verlieh in seinen Versuchen keine Immunität. Alle diese Versuche sind von UHLENHUTH [33]) an einem großen Material nachgeprüft worden. Es hat sich bei seinen Versuchen weder durch Vorbehandlung mit Blut und Blutserum verschiedenster Tierarten, noch durch Mäuseembryonen, Leberzellen, Tumorsaft und Linseneiweiß (Augenlinse, die rein epitheliales Gewebe darstellt) eine einwandsfreie Immunität erzielen lassen; manchmal konnte er eine gewisse Resistenzerhöhung erhalten. Das war aber alles. Man kann danach auch im Hinblick auf die kleinen Zahlen in den Immunisierungsversuchen, bei denen einige positive oder negative Ausschläge den Prozentsatz gleich stark verändern, nur sagen, daß alles Positive über eine echte Immunisierung gegen Mäusekrebs durch embryonale oder normale Organe recht wenig sicher ist. Es mag, wie UHLENHUTH betont, eine gewisse Resistenzerhöhung zustande kommen. Das ist aber nicht identisch mit dem, was man in der Bakteriologie unter Immunität versteht. Worauf diese Resistenzerhöhung beruht, wissen wir nicht.

Athreptische Immunität.

EHRLICH erklärt die Immunität der Mäuse als athreptische. Er sagt: »Wenn man die Versuche in der Weise macht, daß man Tiere, die mit schnell wachsenden Tumoren erfolgreich vorgeimpft sind, nach 8—12 Tagen mit demselben oder einem andern Tumor nachimpft, so geht diese zweite Nachimpfung bis auf wenige Ausnahmen nicht an. Am einfachsten erklärt sich diese Erscheinung damit, daß der gut vaskularisierte erste Tumor, der bei seinem Riesenwachstum gleichsam mit tausend Molekülen Nahrung für sich schöpft, die für sein Wachstum notwendigen Nährsubstanzen so vollkommen dem Blute entreißt, daß für die unter viel ungünstigeren Ernährungsverhältnissen befindlichen sekundär verimpften ebenso wie für die embolisch verschleppten Zellen keine für ihr weiteres Wachstum genügende Menge übrig bleibt.« EHRLICH nimmt also an, daß zum Wachstum der Krebszellen die gewöhnlichen Nährstoffe des Körpers allein nicht ausreichen, sondern daß noch andere unentbehrliche Wachstumsstoffe hinzukommen müssen. Wenn diese nun durch die Avidität bereits vorhandenen Geschwulstzellen ganz aufgebraucht werden, fehlt es den nachgeimpften Zellen am notwendigen Nährmaterial, sie müssen daher zugrunde gehen. Der Organismus hat also gegen die Nachimpfung eine athreptische Immunität erworben.

Als Beweis zitiert EHRLICH unter anderem Resultate, die er bei der Übertragung des Mäusekarzinoms auf Ratten erhalten hatte. Das auf Ratten überimpfte Karzinomgewebe, das von sehr schnell wachsenden Tumoren stammte, entwickelte sich zuerst ganz gut, bildete sich aber nach zirka einer Woche zurück. Wenn nunmehr die gleiche Ratte zum zweitenmale mit Mäusekarzinom inokuliert wurde, so wuchs der Tumor überhaupt nicht mehr. Wenn ein auf eine Ratte übertragenes Mäusekarzinom, bevor es sich zurückzubilden begonnen hatte, auf eine zweite Ratte übertragen wurde, so ging die Geschwulst nicht mehr an, während sie auf Mäuse nunmehr übertragen, sich normal weiter entwickelte. Ferner zitiert er die schon oben erwähnten Ergebnisse, wonach bei Mäusen, bei denen sich ein Tumor entwickelt hatte, spätere Impfungen erfolglos blieben. Gegen die Behauptung von HERTWIG und POLL und GIERKE [29]), daß diese Tatsachen nicht richtig seien, da ihnen doppelte und dreifache Impfungen bei Mäusen, die bereits einen Tumor hatten, geglückt seien, verteidigt sich EHRLICH energisch. EHRLICH hatte nämlich seine Behauptung nur für sehr virulente Tumoren aufgestellt,

während die Nachprüfer mit weit weniger virulenten, Gierke sogar mit den fast avirulenten hämorrhagischen Tumoren gearbeitet hatten. Damit fallen diese Einwände gegen die Athrepsie. Diese kann nur bei stark wachsenden, sehr aviden Zellen studiert werden. Nur solche stark aviden und rapid wachsenden Tumoren werden die Nahrungsstoffe fast vollständig für sich in Anspruch nehmen und so das Angehen von Sekundärimpfungen verhindern können. Diese beiden Momente können nach Ehrlich vielleicht bei allen Doppelimpfungen interferieren und das schließliche Resultat wird eben im einzelnen Falle davon abhängen, welcher von ihnen mehr in den Vordergrund tritt. Bei dem Typus der stark aviden Tumoren werden die Stoffe, die das Wachstum anregen, versagen müssen, weil eben die Möglichkeit der zum Wachstum notwendigen Nahrungsaufnahme nicht besteht. Je mehr aber die Nahrungsavidität abnimmt, je mehr kann die zellbegünstigende Wirkung der Karzinomsekrete zutage treten und daher nicht nur nicht das zweite Wachstum verhindern, sondern es sogar deutlich begünstigen. Ganz im Ehrlichschen Sinne sind die Resultate von Sticker, der mit Sarkomen von Hunden arbeitete. Spritzte er an verschiedenen Körperstellen zu gleicher Zeit Geschwulstmaterial ein, so entwickelten sich an jedem Orte der Implantation solitäre Knoten; wenn er dagegen, nachdem sich bereits ein Tumor entwickelt hatte, eine zweite, dritte oder vierte Implantation versuchte, so ging diese Implantation niemals an. Daraus schloß er, daß eine simultane multilokuläre Implantation möglich ist, eine multitemporäre Implantation aber ohne Erfolg bleibt. Ferner fand er, daß bei der teilweisen Exstirpation eines Implantationstumors, während das zurückgelassene Tumorstück unbehelligt weiter wuchs, jede nachfolgende Implantation ohne Erfolg blieb. Sticker betrachtet den Körper als ein in zwei Zonen geteiltes Gebiet, von denen die eine Zone, in der der Tumor sitzt, mit Angriffsstoffen erfüllt ist, welche einer allmählichen Ausbreitung des Tumors die Wege ebnen, von denen die andere Zone das übrige Körpergewicht umfaßt und mit Nährstoffen erfüllt ist. Solange dieser Zustand vorhanden ist, d. h. eine ausgebildete Geschwulstzone und eine als Gegenwirkung sich darstellende Immunzone, so lange kann der Tumor zwar in seinem Gebiete weiter wachsen, auch sein Gebiet vergrößern, aber eine zweite Tumorentstehung in entfernten Organen ist weder auf dem gewöhnlichen Lymph- oder Blutwege, noch auf dem Wege der Implantation möglich. Mit der Entfernung des Tumors sollen im Immunbezirk die Antistoffe sehr rasch verschwinden, so daß nun in ihm eine erfolgreiche Transplantation wieder möglich ist.

Lewin [19]) bekämpft die athreptische Immunität auf Grund seiner Versuche an Ratten. Er hat, wie Loeb und Hertwig und Poll schon vor ihm, beobachtet, daß bereits inokulierte Tiere, mit demselben oder einem andern Tumor nachgeimpft, entsprechendes Tumorenwachstum zeigen. Er will sogar, wenn die Zeit der Impfung zwischen 1—5 Tagen variierte, stets eine erheblich größere Impfausbeute gehabt haben als bei einfacher Impfung, obwohl sein Rattentumor, was Proliferation und Wachstumsenergie anbelangt, kaum hinter einem bekannten Mäusetumor zurücksteht. Aber auch hier gelten die Einwände Ehrlichs. Für die Theorie der Athrepsie sprechen auch die Ergebnisse Haalands, der durch wechselnde Ernährung die Widerstandsfähigkeit der Mäuse gegen Tumorwachstum verändern konnte und der konstatierte, daß Gravidität bei Mäusen sehr oft einen hemmenden Einfluß auf das Tumorwachstum ausübt. Den Ehrlichschen Anschauungen von der Athrepsie entsprechend, erklärt er dies so, daß die sich entwickelnden Jungen die Nährstoffe des Körpers in großem Maßstabe beschlagnahmen, es wird hier notwendig ein Kampf zwischen den Tumorzellen und den rasch wachsenden Jungen um die Nährmoleküle bestehen und eine Verteilung nach den stärksten Aviditäten stattfinden.

Übergang von Karzinom in andere Geschwulstformen.

Zu einem Umschwung in der Lehre von der Spezifizität der Geschwülste führte die Tatsache, daß im Verlaufe von Übertragungen von Karzinomen sich Tumoren von sarkomatösem Bau entwickelt haben. Im allgemeinen zeigt ein bestimmter Geschwulststamm bei den durch viele Generationen fortgesetzten Impfungen keine wesentliche Änderung seiner histologischen Natur, so daß also ein ursprünglich papilläres Karzinom auch in den späteren Generationen papillär, ein alveoläres auch weiterhin alveolär bleibt. Das ist z. B. bei den Übertragungen des Jensenschen Tumors der Fall gewesen. Ebenso blieben in den zahlreichen Übertragungen Hertwigs und Polls die Tumoren unverändert.

Andrerseits erleidet diese Regel doch mannigfache Ausnahmen. Schon Loeb berichtet, daß er zweimal bei Transplantation eines Rundzellensarkoms eine Änderung des Zellcharakters auftreten sah, indem größere endothelartige Zellen mit größeren Kernen zur Beobachtung kamen, die in einem Falle einen Übergang in Rundzellen aufwiesen. Apolant[20]) konstatierte in dem Karzinomgewebe häufig geringe Typenvariationen. Bald trat der alveoläre Typus hervor, bald zeigten sich Ansätze zu mehr spaltenförmigem und selbst papillärem Wachstum. Diese Differenzen hängen im wesentlichen von dem Wachstumstempo ab, das als ein fast durchgehendes Gesetz bei den Mäusekarzinomen beobachtet wird. Es zeigte sich nämlich, daß die langsam wachsenden Geschwülste mehr den papillären, die schnell wachsenden dagegen mehr den alveolären Typus aufweisen (Apolant).

Die Entstehung eines Sarkoms aus Karzinom beobachteten bei der Maus unabhängig Loeb und Ehrlich und Apolant, die letzteren in 3 Fällen. Diese Umwandlung trat nicht frühzeitig ein, sondern es war die Krebstransplantation zwischen 9 Monaten und $2^1/_2$ Jahren fortgesetzt worden, bis das Sarkom manifest geworden war. Es zeigte sich ferner, daß die Karzinome vor dem Auftreten des Sarkoms ein rapides, zu Riesentumoren führendes Wachstum zeigten. In dem ersten Falle trat eine deutlich sarkomatöse Umwandlung des Krebsstromas nach der 10. Impfgeneration eines Karzinoms auf, das ursprünglich einen gemischten alveolär-papillären Charakter hatte, später aber rein alveolär wurde. In ungefähr vier Generationen reinigte sich die Geschwulst vollkommen vom Karzinom und bot nunmehr das Bild eines Spindelzellensarkoms dar, an dem sich weiterhin trotz Fortzüchtung durch zahlreiche Generationen nichts mehr geändert hat. Die zweite Sarkomentwicklung wurde bei einem Stamm beobachtet, der sich aus einer Mischung von vier verschiedenen bis zur 19., 21., 31. und 33. Generation fortgezüchteten Tumoren herleitete. Hier traten die ersten Zeichen einer Sarkomentwicklung etwa in der 10. Generation nach der Mischung auf. Die vollständige Reinigung vom Karzinom erfolgte jedoch erst sehr spät, da der Tumor 20 Generationen hindurch in stets gleicher Weise das Bild einer Mischgeschwulst darbot. Der Loebsche Fall weicht von den erwähnten insofern ab, als hier schon in der ersten Impfgeneration eines sich aus der Speicheldrüse einer Maus herleitenden Karzinoms eine starke Sarkomwucherung sich gezeigt hatte. Die nächstliegende Erklärung, daß das sekundär auftretende Sarkom auf einen schon in der primären Geschwulst vorhandenen Keim zurückzuführen sei, daß der Ausgangstumor also schon eine Mischgeschwulst darstellte, wurde zwar von v. Hansemann und Schlagenhaufer als wahrscheinlich angenommen, konnte jedoch von Ehrlich und Apolant auf Grund genauer Untersuchungen ihres Materials zurückgewiesen werden. Auch sind bei den Spontanmäusen Mischtumoren beobachtet worden. Es spricht auch gegen eine primäre Mischgeschwulst, wie Apolant betont, daß es ganz unverständlich wäre, warum 68 Generationen lang sich die

Sarkome entwickeln, ohne daß diese im mikroskopischen Bild sichtbar werden, um nun plötzlich so rapide zu wuchern. Auch die Annahme, daß es sich um ein infektiöses Granulom handelte, weisen Ehrlich und Apolant mit Entschiedenheit zurück. Es bleibt nur die Annahme übrig, daß sich die Sarkome aus dem Krebsstroma entwickelt haben. Ehrlich und Apolant nehmen an, daß der erste Anstoß von einer chemischen Veränderung der Krebszelle gegeben wird, die nunmehr auf das Stroma einwirkt und dasselbe zu gesteigerter Proliferation veranlaßt. Sie ziehen ferner aus der Tatsache, daß alle Tiere derselben Serie das gleiche Stadium der Sarkomentwicklung zeigten, den Wahrscheinlichkeitsschluß, daß die Bildung des Sarkoms zum Teil auch von den Eigenschaften des betreffenden Tieres abhängt, indem gewisse Mäuse auf bestimmte Reize mit einer stärkeren Proliferation antworten, ähnlich wie manche Individuen zur Keloidbildung neigen. Das veränderte Stroma geht bei den weiteren Transplantationen nicht mehr, wie es Bashford als Dogma für die gewöhnliche Karzinomimpfung hinstellte, zugrunde, sondern erleidet einerseits ebenso wie die Karzinomzellen selbst eine beträchtliche Virulenzsteigerung, die zu einem vollständigen Überwuchern des Krebses führt. Die Tatsache, daß sich das Sarkom unter diesen Umständen ausnahmslos als der stärkere Teil erweist, deckt sich mit den Beobachtungen von Schmorl, Hansemann und Lippmann, die in einzelnen oder selbst allen Metastasen der den Typus des Carcinoma sarkomatodes repräsentierenden Mischgeschwülste eine durchwegs sarkomatöse Struktur antrafen. Auch die Versuche Haalands weisen auf eine erhöhte Virulenz der Sarkomzellen hin. Erhitzt man Mischgeschwülste von Karzinom und Sarkom, so geht der Karzinomanteil bald zugrunde. Außer den oben genannten Autoren haben auch Bashford und Liepmann Sarkombildung nach Karzinomimpfung bei Mäusen gesehen. Für Ratten beschreibt Lewin die gleichen Vorgänge. Lewin konnte ferner bei seinen Ratten die Bildung von Kankroid aus Adenokarzinom beobachten. Dasselbe zeigte sich bei subkutaner Impfung, zum ersten Male in der dritten Generation. Den Einwand, daß von vornherein Plattenepithelkrebs neben dem Adenokarzinom vorhanden war, glaubt Lewin zurückweisen zu können. Er meint vielmehr, es handle sich um eine vom geimpften Tier produzierte Neubildung als Reaktion auf den Reiz. Nach Apolant [20]) scheint bei der Ratte eine besondere Neigung vorhanden zu sein, auf Reize mit Geschwulstbildung zu reagieren. So konstatierte J. Lewin nach Aleuronateinspritzung die Entwicklung von Granulomen, während bei anderen Tieren bekanntlich Abszesse auftreten. Auch die Häufigkeit der Sarkome bei Ratten und die Seltenheit der Karzinome führte Apolant dazu, den Verdacht auszusprechen, daß manche spontanen Spindelzellensarkome der Ratte erst sekundär aus primärem Karzinom sich entwickelt haben. Dann würde sich die sekundäre Sarkomentwicklung als ein komplexer Vorgang präsentieren, dessen einer Faktor in einer durch irgend welche chemischen Alterationen der Krebszelle bedingten Reizwirkung und deren anderer Faktor in der individuellen Prädisposition des betreffenden Organismus zu bindegewebigen Proliferationen beruht. Das würde auch für die eben erwähnte Entstehung des Kankroids Geltung besitzen.

Von der Bildung von einem Adenom bei Karzinomübertragungen ist schon die Rede gewesen. Damit ist auch ein Zusammenhang zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten festgestellt. Ehrlich hatte auf Grund theoretischer Erwägungen die Ansicht vertreten, daß der erste Anstoß zur Tumorbildung auf einer konstitutionellen Schwächung des Gesamtorganismus beruht. Demnach wäre es durchaus verständlich, daß mit dem weiteren sukzessiven Fortfall von Hemmungen, die wir als Resistenz des Organismus bezeichnen, der Tumor unter anaplastischer Veränderung seiner zelligen

Elemente die Malignitätsgrenze überschreitet und aus dem Adenom zum Karzinom sich umwandelt. Man hat ja schon in der menschlichen Pathologie beobachtet, daß benigne Tumoren sich plötzlich oder allmählich in bösartige umwandelten. Mit der Bildung von Adenom aus Karzinom wäre der experimentelle Nachweis erbracht, daß die verloren gegangenen Hemmungen durch künstliche Immunisierung wieder ersetzt resp. die normalen Hemmungen des Organismus gesteigert werden können, wodurch die fessellos wuchernde Karzinomzelle wieder in die geordnete Bahn des regulären Adenoms geleitet wird. Das Tumorenwachstum wäre demnach in feiner Weise auf die Resistenz des Organismus abgestimmt. Apolant vergleicht diese Verhältnisse unter dem Bilde eines Stromes, der so lange in dem vorgezeichneten Bette dahinfließt, als die Ufer den andrängenden Fluten Widerstand leisten. Werden jedoch durch das Anschwellen der Wassermassen — was der aktiven Wachstumssteigerung der Tumorzellen entspricht — oder durch die Zerstörung der Ufer — was der Schwächung des Organismus entspräche — die natürlichen Hemmungen durchbrochen, so können nur durch Dämme und dem Ähnliches, also durch künstliche Vermehrung der Widerstände, die verheerenden Wirkungen der Fluten eliminiert werden. Allerdings meint Orth [26]), daß dadurch, daß das histologische Bild des Adenoms entstanden sei, noch nicht bewiesen wäre, daß es sich um einen gutartigen Tumor handle, da beim Menschen histologisch wie Adenom aussehende Karzinome vorkämen. Apolant [26]) bestreitet, daß dies auch bei der Maus der Fall sei, hier sei gerade das histologische Bild gleichzeitig ein biologischer Gradmesser für die Malignität. Trotzdem fehlt aber, wie Apolant zugibt, noch der biologische Nachweis hierfür, daß nämlich der neu entstandene Tumor nicht transplantabel ist, d. h. der Nachweis, daß er wirklich gutartig ist.

In Berücksichtigung des Vorstehenden möchte ich zwei Stadien in der Entwicklung der Krebskrankheit unterscheiden. Solange der Organismus ungeschwächt ist, bleibt die Krankheit im ersten Stadium, d. h. streng lokalisiert, es bildet sogar der Organismus Antikörper. Solche sind neuerdings von Brieger [72]) und seinen Mitarbeitern im Blute nachgewiesen worden. Erst allmählich gewinnt der Tumor durch in ihm entstehende proteolytische Fermente, deren heterolytische Natur Neuberg [55]) nachgewiesen hat, die Fähigkeit, das umgebende Gewebe in loco und in der Ferne zu schwächen (Rülf [71]). Ich [62]) halte damit ebenfalls die Widerstandsfähigkeit des umgebenden Gewebes für einen sehr bedeutenden Faktor bei der Entwicklung der Krebskrankheit, ich möchte aber nicht, wie Ribbert [35]), glauben, daß das Primäre bei der Entstehung der Krebskrankheit die Schwächung des umgebenden Gewebes ist.

Infektiosität des Krebses.

Für die meisten Forscher ist die Frage der Infektiosität der Krebskrankheit identisch mit der Frage der parasitären Natur derselben, d. h. mit der Entstehung des Krebses durch körperfremde Parasiten. Nach meiner Ansicht ist das nicht der Fall.

Ist der Krebs nun überhaupt eine infektiöse Krankheit? Ich will bei dieser Gelegenheit von allem Epidemiologischen absehen, sondern nur diejenigen Momente anführen, welche mehr weniger die Bedeutung eines Experiments für die Frage der Infektiosität des Krebses haben. Loeb hat bei den Rindern ein endemisches Auftreten von Krebs beobachtet. Von jährlich 2000 Rindern auf einer Farm wurden 1—2 Fälle beobachtet. Auch Hanau beschreibt das endemische Vorkommen von Karzinomen bei Ratten. Er hatte eine Ratte mit Karzinom der Vulva aus einem Züricher Institut bekommen, in welchem schon vorher zwei Ratten mit Kankroid der Sexual-

organe oder in deren Umgebung beobachtet worden waren. Alle Ratten des Instituts stammten von vier Tieren ab und die drei Kankroidfälle waren die einzigen, die unter mehr als 100 Ratten in 6 Jahren in dem Institut beobachtet worden waren.

Borell[38]) berichtet über endemisches Auftreten von Karzinom bei weißen Mäusen. Im Laufe von zwei Jahren wurden unter 200 Mäusen einer Zucht mehr als 20 Fälle von Krebs beobachtet. Alle diese Mäuse hatten in einem Käfig gelebt. Ein zweiter ähnlicher Fall wurde von Girard[39]) mitgeteilt. Ferner beobachtete Borell im Laufe eines Jahres in einem Käfige 5 oder 6 karzinomatöse weiße Mäuse, während er in anderen Käfigen um diese Zeit keinen einzigen Fall sah. Die Tumoren sahen sich sehr ähnlich. Sie gingen alle von Hautdrüsen aus, welche schnell Lymphdrüsenmetastasen und Lungenmetastasen machten. Loeb bekam eine Ratte mit Krebs und machte von dieser Übertragungsversuche. Obwohl sich diese Ratte späterhin nicht in seinem Laboratorium aufhielt, beobachtete er in demselben noch eine zweite Ratte, bei der ein ebensolcher zystischer Tumor auftrat. Von den hinterher transplantierten Ratten starb nun die letzte im Oktober 1902. Im Herbst 1903 fand sich nun in demselben Käftig wieder eine Ratte mit dem gleichen zystischen Sarkom der Schilddrüse und Metastasen in der Lunge. Fütterungsversuche mit solchem Krebsgewebe hatten bei Ratten immer ein negatives Resultat.

In allen hier beschriebenen Fällen von Endemie schließt die makroskopische und mikroskopische Gleichartigkeit der Tumoren innerhalb jeder Endemie einen Zweifel aus. Ferner sah Haaland[40]) einen epidemischen Krebs auftreten. Im Laboratorium von Lignières in Buenos Aires wurde eine Krebsmaus mit anderen Mäusen zusammen im Käfig untergebracht. Im Laufe von 6 Monaten wurden 8 Fälle von Krebs bei den anderen Mäusen konstatiert. Bei einer Frau, welche zwei Mäuse gekauft hatte und die im Laufe von zwei Jahren 200 Mäuse davon gezüchtet hatte, stellten sich, obwohl die meisten Mäuse im Laufe der Zeit verkauft wurden, 20 Fälle von Mäusekrebs ein. 4 von diesen Krebsmäusen wurden mit 9 Mäusen, die aus Züchtungen kamen, in denen kein Krebs konstatiert wurde, zusammengebracht. Im Laufe eines Jahres bekamen 4 Mäuse den Krebs. Auch Michaelis[42]) beobachtete das Spontanauftreten von Mäusekrebs und sah, daß die natürliche Infektion besonders häufig während der Laktationsperiode eintrat. Die ersten sehr interessanten Beobachtungen über Krebsinfektionen durch Zwischenwirte stammen von Morau.[41]) Dieser brachte in einen Käfig, in dem sich nur gesunde Mäuse befanden, eine große Anzahl von Wanzen, die aus einem Käfig mit krebskranken Mäusen entnommen waren, und beobachtete dann einige Monate später, daß fast alle Mäuse Karzinom bekamen. Diese Übertragung fand so regelmäßig statt, daß er später Wanzen direkt zur Inokulation benutzte.

Es ist also gar keine Frage, daß der Krebs endemisch auftreten und die Charaktere einer Infektionskrankheit annehmen kann. Das Hineinbringen von Mäusen mit Krebs in einen Käfig mit bis dahin gesunden Mäusen läßt oft einige Fälle mit identischen Tumoren in die Erscheinung treten, und die Möglichkeit einer Ansteckung ist daher bewiesen. Daß auch bei anderen Tieren eine Übertragung bösartiger Geschwülste vorkommen kann, zeigen die von Sticker bei sarkomkranken Hunden gemachten Erfahrungen. Sticker ließ Hündinnen mit einem Sarkom der Geschlechtsorgane mit gesunden Hunden sich begatten. Nach einiger Zeit beobachtete er das Auftreten von Peniskarzinomen bei den Hunden. Hier handelt es sich ebenfalls um eine mechanische Überimpfung von Sarkomzellen von der Vagina auf den Penis der Hunde. Auch bei den Übertragungen bei Mäusen handelt es sich wohl häufig um direkte Einimpfung bei der Berührung. Die Krebsgeschwülste

pflegen bei den krebskranken Mäusen die Haut zu durchbrechen und offen zutage zu treten. Reiben sich dann gesunde Mäuse gegen solche Geschwülste, so können auf diese Weise Krebszellen durch die Haut eindringen und Krebs verursachen. Allerdings ist hier auffallend, daß die meisten bisher spontan beobachteten Mäusekarzinome solche der Brustdrüse waren. Man müßte da annehmen, daß vorzugsweise die Mäuse Krebs bekommen, die sich an der Brustdrüse infizieren.

Auch beim Menschen sind solche Übertragungsversuche gemacht worden, die früher nur anders gedeutet wurden. v. Bergmann machte schon im Jahre 1875 die Mitteilung, daß es ihm gelungen sei, die Krebskrankheit von einem Menschen auf den anderen mit Erfolg zu überpflanzen. Es handelte sich um einen Mann mit Fußgangrän, bei dem eine Amputation des Beines nur eine Frage der Zeit war. Die auf den Oberschenkel überpflanzten Krebspartikel, welche einem Mammakarzinom entstammten, wuchsen zu großen Knoten heran. Olshausen beobachtete wiederholt sogenannte Impfkarzinome, d. h. das Auftreten von Tumoren an der Stelle, wo Spuren von dem Operationsmaterial während der Operation hingelangt waren. Andere Beispiele werden von Hahn u. A. berichtet.

Aus diesen einwandfreien Ergebnissen — um alle zweifelhaften wegzulassen — ergibt sich die Möglichkeit einer spontanen Übertragung der Krebskrankheit und damit einer ektogenen Entstehung derselben. Aber diese Beispiele zeigen schon, daß die Ansteckungsfähigkeit und -Möglichkeit beim Mäusekrebs und wahrscheinlich auch bei anderen Tieren jedenfalls eine verhältnismäßig geringe ist. Es scheint dazu notwendig zu sein, daß wir unbeschädigte Krebszellen direkt in den Körper hinein und zur Haftung bringen. Dies Zurhaftungbringen ist das Prinzipielle und wahrscheinlich der Grund, weshalb die infektiöse Entstehung des Krebses, d. h. durch Übertragung von einem Individuum auf ein anderes anscheinend eine so große Seltenheit ist. Aber die Möglichkeit einer solchen direkten Übertragung der Krebskrankheit ist durch die Beispiele beim Tierkrebs plausibel und sehr wahrscheinlich gemacht. Als Virus kommt nur die Krebszelle als solche bisher in Betracht, sei es mit einem Parasiten, sei es ohne einen solchen. Etwas aus der Krebszelle Isolirbares, räumlich von ihr Getrenntes vermochte bisher nicht Krebs zu erzeugen. Auch jede andere Zelle, auch die eines krebskranken Organismus, vermag nicht die Krebskrankheit auszulösen.

Was folgt nun aus dieser Fähigkeit der Krebszelle, in einem neuen Organismus die Krebskrankheit hervorzurufen? Es macht sie in ihren biologischen Funktionen identisch mit den vitalen Eigenschaften eines Infektionserregers. Wir können daher die Krebszelle selbst als einen infektiösen Keim für den Organismus ansehen. Bis zu dem Moment, wo die Krebszelle aus einer Organzelle hervorgegangen, fertig gebildet ist, mag es sich nur um eine zelluläre Abartung handeln. Ist aber eine Krebszelle einmal entstanden, so ist durch ihre Existenz ein Keim vorhanden, der den ganzen Organismus vergiftet und dessen Verbreitung in dem Organismus gleicher Tierart immer wieder dieselbe Krankheit hervorbringen kann. Auch losgelöst von ihrem ursprünglichen Mutterboden, vermag sie durch zahlreiche Generationen ihre bösartigen Eigenschaften zu bewahren, wie dies durch die Versuche beim Tier immer wieder festgestellt worden ist. Daß die Krebszelle aus einer Organzelle hervorgegangen ist und daß sie als solche keine infektiösen Eigenschaften hatte, ist sicher kein Grund, der fertigen Krebszelle diese Eigenschaft abzusprechen.

Die Möglichkeit, daß tierische Zellen, d. h. einzelne Zellen eines größeren Organismus, parasitäre Eigenschaften bekommen können, d. h. in einem anderen Organismus weiterwachsen und eine Krankheit hervorbringen

können, ist eine Anschauung, welche uns bis vor kurzem als etwas Unmögliches erschienen ist und auch heute noch fremdartig erscheint. Es handelt sich dabei um die Auffassung, daß einzelne Zellen des Organismus sich ähnlich den pflanzlichen Parasiten verhalten, die uns unter dem Namen der Mikroorganismen oder Bakterien geläufig geworden sind. Das Fundament für die Möglichkeit einer derartigen Anschauung ist gelegt worden durch die moderne Krebsforschung. Diese Möglichkeit, daß die Krebszelle selbst als Parasit aufzufassen sei, wurde zuerst geäußert von Ernst v. Leyden.[44]) Ernst v. Leyden ging aus von der bewiesenen Tatsache, daß die Krebszelle, in einen neuen Organismus übertragen, die Krebskrankheit hervorrufen kann, eine Tatsache, welche sich durch die Versuche an Mäusekrebs mit der größten Sicherheit erhärten ließ, ferner von der Analogie der Krebskrankheit mit Infektionskrankheiten, insbesondere Lues und Tuberkulose, und kam durch diese Überlegungen zu folgender Ausführung: »Wenn nun, wie gesagt, von vielen Seiten die Anschauung angenommen und festgehalten wird, daß doch die Wucherung der übertragenen Epithelzellen für sich imstande sein kann, weiter zu wachsen, Tumoren zu erzeugen und Metastasen zu bewirken, wie gestaltet sich die Sache nun, wenn wir die Konsequenzen davon noch weiter ziehen? Wenn die übertragene Zelle auf einem zweiten Individuum einen Krebs erzeugt und nun diese Zellen wiederum wuchern und wiederum Tumoren erzeugen, dann sind sie immer noch Fortpflanzungen der ersten Zelle und sie werden wiederum übertragen auf andere mit den gleichen Eigenschaften — wie weit, das können wir nicht beurteilen. Dann ist eben die Krebszelle selbst zum Parasiten avanciert und wir brauchen freilich nun keine neuen Keime für die Krebsgeschwulst.« Die gleiche Anschauung vertrat dann E. v. Leyden in seiner Eröffnungsrede auf der Internationalen Konferenz für Krebsforschung am 25. September 1906 in Heidelberg: »Erst neuerdings ist insofern eine Annäherung der Ansichten eingetreten, als die Zelle für sich als Träger und Verbreiter der Übertragung angesprochen wird, wodurch sie die Eigenschaften eines Parasiten angenommen hat; die Zelle wäre demnach zum Parasiten geworden. Ich stehe dieser Auffassung insofern nahe, als ich von Anfang an den Parasiten nur in der Zelle selbst gesucht und gesehen habe, so daß es sich für mich um den Vorgang einer Symbiose handeln würde, wie ich das bereits im Jahre 1904 in meinem Vortrage formuliert habe.« In dem Referat, welches Blumenthal[45]) über die Internationale Krebskonferenz in der »Mediz. Klinik« veröffentlichte, findet sich der Gedanke, daß tierische Zellen parasitäre Eigenschaften ausüben können, wodurch er zur Aufstellung einer neuen Gruppe von Infektionskrankheiten, nämlich der zellulären Infektion, gelangt, deutlich auseinandergesetzt und begründet. Einen ähnlichen Standpunkt vertrat dann Ribbert[43]): »Ist es nun aber notwendig, daß beide Eigentümlichkeiten, die Abstammung von außen und die selbständige Existenz im Körper, stets vereinigt sein müssen, um den Parasiten zu charakterisieren? Ich meine nicht. Ein zelliges Gebilde, das, ohne in den Organismus als physiologischer Bestandteil eingefügt zu sein, in ihm und durch ihn, aber im übrigen unabhängig von ihm lebt, muß Parasit genannt werden, mag er aus der Außenwelt hineingekommen sein oder nicht. Ist es nun möglich, daß Schmarotzer aus dem Körper selbst stammen können? Zweifellos! Es ist ja dazu nichts weiter nötig, als daß Zellen, die ja lebende Einzelwesen sind, sich von ihrem normalen Standort lösten und nun, nicht mehr gebunden durch die Einordnung in das Ganze, eine selbständige Existenz führen.« Die Anschauung, welche Ribbert vertritt, unterscheidet sich von der unserigen dadurch, daß Ribbert annimmt, daß der Parasit immer eine anders geartete Zelle war als die gewöhnliche Epithelzelle, nämlich eine embryonale, während nach unserer Auffassung die Krebszelle erst aus einer Epithelzelle sich entwickelt

hat. Ribbert erweitert auch den Begriff des Parasitären insofern, als es für ihn genügt, um eine Zelle als Parasiten erscheinen zu lassen, daß dieselbe im Organismus, in dem sie sich befindet, fortpflanzende und schädigende Eigenschaften ausüben kann, während nach unserer Auffassung für den Begriff der zellulären Infektion nötig ist, daß die Zelle sich auf ein anderes Individuum übertragen läßt und dort die Krankheit hervorbringt. Während also Ribbert die Leukämie ohne weiteres als eine parasitäre Erkrankung auffaßt, würden wir sie erst unter die zellulären Infektionen rechnen, wenn die Übertragbarkeit des leukämischen Prozesses von einem Individuum auf ein anderes durch die weißen Blutkörperchen der Leukämischen bewiesen ist. Die Ansicht, daß die Krebszellen als Parasiten aufzufassen sind, vertritt auch Westenhöffer.[46])

Nun ist ja das wichtigste dabei, daß wir übereinstimmend zu der Vorstellung gelangt sind, daß Körperzellen parasitäre Eigenschaften haben können, und die Frage, ob diese Körperzellen ihre parasitären Eigenschaften aus dem embryonalen Leben mitgebracht haben oder ob sie sie später erworben haben, ist erst eine zweite. Nach meiner Auffassung, die sich auf die chemischen Untersuchungen stützt, ist es bewiesen, daß die Krebszellen sich in biologisch-chemischer Hinsicht sehr wesentlich differenzieren lassen auch von normalen Zellen, und selbst wenn wir annehmen, daß es embryonale Zellen insbesondere sind, welche später einmal die chemische Anaplasie zu Krebszellen durchmachen, so muß ihnen doch nach meiner Anschauung wenigstens eine solche chemische Anaplasie vorausgehen, denn auch das würde ja kaum zu verstehen sein, warum uns, während wir mit der fertigen Krebszelle im Experiment mit Leichtigkeit Krebsgeschwülste hervorrufen können, diese Versuche mißlingen, sobald wir embryonale Gewebe nehmen. Also es sprechen in keiner Weise die chemischen Untersuchungen dagegen, daß embryonale Zellen die Mutterzellen der Krebszellen sind, es muß aber trotzdem vorher eine Verbildung derselben stattgefunden haben, damit sie zu Krebszellen werden können.

Der Fortschritt dieser Auffassung besteht darin, daß wir nunmehr die infektiösen Eigenschaften des Krebses verstehen, ohne einen besonderen Parasiten nötig zu haben.

Damit erledigt sich auch die Frage, ob wir es bei den erfolgreichen Übertragungsversuchen der Krebszellen von einem Tier auf ein anderes mit einer Transplantation oder Infektion zu tun haben. v. Leyden hat bekanntlich den Virchowschen Einwand, daß es sich dabei um eine Transplantation handelte, aus folgenden Gründen bekämpft. v. Leyden[27]) sagte: »In der Pathologie sprechen wir von Infektion, wenn durch das Eindringen einer Substanz in den menschlichen oder tierischen Körper eine Krankheit erzeugt wird, welche an sich wächst und nicht bloß im Wachstum und der Vermehrung der hierbei transplantierten Zellen besteht, sondern welche schließlich den ganzen Körper infiziert und in seiner Existenz bedroht. Transplantation ist also besondere Art der Übertragung von Gewebsteilen; Infektion dagegen ist im Effekt die Übertragung der Krankheit.« Dazu muß noch bemerkt werden, daß es wohl gelungen ist, bei Transplantation übertragenes Gewebe zur Haftung zu bringen, daß aber niemals das übertragene Gewebe in selbständiger Weise weiter gewachsen ist, wie etwa maligne Geschwülste. Im klinischen Sinne ist daher die erfolgreiche Übertragung von Krebsgewebe eine Infektion des Organismus mit Krebszellen.

Das spezifische Krebsgift.

Die Idee, daß der Krebs eine parasitäre Erkrankung sei, fand besonders ihre Stütze in dem Verlauf der Krebskrankheit, in der Krebskachexie und Anämie, und hat schon vor vielen Jahren zu der Suche nach dem spezi-

fischen Krebstoxin geführt. Man glaubte, daß der Krebserreger ebenso wie der Diphtheriebazillus oder der Tetanusbazillus ein spezifisches Toxin absondern würde, welchem die Intoxikationserscheinungen bei der Krebskrankheit zur Last zu legen wären. Ihre Grundlage hatte die Idee in dem Bilde, der Krebskachexie und Anämie in der von RIESS und SENATOR[47]) zuerst beschriebenen Tatsache, daß Karzinomatöse häufig unter dem Bilde des Koma zugrunde gehen. Um so eher wurde an ein solches Krebstoxin gedacht, als OPPENHEIM[48]) bei einer im Koma verstorbenen Krebskranken keine lokalen Erkrankungen im Gehirn feststellen konnte.

Zuerst machte GEORG KLEMPERER[36]) Versuche nach dieser Richtung, indem er das Blutserum vom Krebskranken Hunden injizierte und eine bedeutende Steigerung des Eiweißumsatzes fand. Diese Steigerung des Eiweißumsatzes, welche nach Injektion von Blut von Gesunden nicht erzielt werden konnte, ist aber nicht spezifisch für die Krebskrankheit. Auch das Blut anderer Kranken macht dasselbe. FRITZ MEYER[49]) fand, daß die Organauszüge von Krebskranken, namentlich der Milz, weit stärker giftig waren als die von Organen Gesunder. Aber auch er selbst hielt diese Angaben nicht für beweisend, weil er zeigen konnte, daß sie nicht spezifisch waren. GRIFFITS[50]) stellte aus einem Carcinoma uteri eine giftige Base dar, die kleine Tiere unter Fiebererscheinungen tötete. CASTELLI[51]) fand im Harn im kachektischen Stadium eine äußerst giftige Substanz, die er Krebstoxin nannte und deren Injektion das klinische Bild und die Anämie der Krebskranken erzeugte. KULNEY[52]) konstatierte Äthylendiamin in den Fäzes und in dem Erbrochenen eines Kranken mit Magenkrebs. Das sind aber nur einzelne Befunde, die schon dadurch an Bedeutung für das Krebsproblem verlieren. ADAMKIEWICZ[53]) extrahierte aus den Krebszellen eine giftige Substanz, die er Kankroin nannte, die sich aber später als identisch mit dem Neurin zeigte. Mad. GIRARD-MANGIN und ROGER[54]) spritzten zerriebenes und ausgepreßtes Krebsgewebe Kaninchen ein und fanden diese namentlich bei weichen Tumoren sehr giftig. 1—3 cm^3 Extrakt in die Ohrvene führte häufig sofort den Tod herbei.

BLUMENTHAL[55]) hat eine große Reihe von Untersuchungen angestellt behufs Isolierung von giftigen Körpern aus Krebsgeschwülsten. Glyzerinextrakte, wässerige Extrakte aus den verschiedenartigsten Krebsgeschwülsten wurden Mäusen eingespritzt; es zeigte sich bei diesen in Dosen bis zu 1 cm^3, bei Meerschweinchen bis 4 cm^3, häufig nicht die geringste Giftwirkung. Auch die Preßsäfte, welche durch Auspressen mit der BUCHNERschen Presse gewonnen waren, zeigten keine besondere Giftigkeit.

Man könnte nun annehmen, daß dieses Gift, da es von menschlichen Geschwülsten stammt, auch nur beim Menschen giftig wirkt. Das ist in kleinen Dosen nicht der Fall. 2 cm^3 Preßsaft haben nie eine besondere Intoxikationserscheinung bei Gesunden hervorgerufen; nur in seltenen Fällen fand ein kurzer Temperaturanstieg statt, der meist wieder zurückging. Dagegen zeigte es sich, daß diese Krebspreßsäfte, Krebskranken selbst eingespritzt, in einer großen Anzahl von Fällen Temperaturerhöhungen und vorübergehendes Unbehagen erzeugten. Es dürften also in den Krebsgeschwülsten Stoffe vorhanden sein, welche, ähnlich wie das Tuberkulin bei den Tuberkulösen, eine Reaktion bei Krebskranken hervorrufen. Aber es ist keineswegs erwiesen, daß solche Stoffe etwas Parasitäres darstellen müssen, es können dies auch zelluläre Bestandteile sein.

Man kann daher bis heute nicht sagen, daß auch nur annähernd die Ansicht, daß in den Krebsgeschwülsten eine den bakteriellen Giften ähnliche Substanz vorkommt, gestützt sei. Somit ist auch die Frage, ob diejenige Erscheinung, welche bei den Krebskranken klinisch eine so besondere Rolle spielt, nämlich die Krebskachexie, etwas für die Krebskrankheit Spezifisches darstellt, nicht ohne weiteres entschieden.

Die Krebskachexie.

Wie in dem vorigen Abschnitte auseinandergesetzt, ist die Krebskachexie von den Klinikern als eines der wichtigsten Zeichen der Schwere der Krebskrankheit betrachtet worden. Gerade sie ist von den Anhängern der parasitären Theorie für das Vorhandensein eines Parasiten herangezogen worden, weil eine solche Kachexie, die häufig schon bei geringem Umfange der Geschwülste auftrat, am besten durch ein Krebsgift erklärt werden könnte. Wissenschaftlich galt die Krebskachexie als zum Bilde des Krebses gehörig, seitdem FRIEDRICH MÜLLER[73]), GÄRTIG[74]) und G. KLEMPERER[75]) konstatiert haben, daß in den von ihnen untersuchten Fällen eine vermehrte Stickstoffausscheidung im Vergleich zur Aufnahme sich in allen Fällen zeigte. FR. MÜLLER betont ausdrücklich, daß es trotz reichlicher Ernährung ihm nicht gelungen ist, die Schwelle des Stickstoffgleichgewichts zu erreichen, daß dieselbe vielmehr mit der zunehmenden Nahrung als etwas Unerreichbares in die Höhe stieg, so intensiv war der Eiweißverfall in seinen Fällen. Auch GÄRTIG und namentlich GEORG KLEMPERER und viele andere kamen zu gleichen Schlüssen, daß der Krebskranke beständig an Organeiweiß verliert unter denselben Bedingungen, die dem Gesunden die Erhaltung bzw. Vermehrung des Organeiweißes gestatten. Der Zerfall des Eiweißes, der unabhängig von der Nahrungszufuhr zu sein scheint, läßt sich auch besonders in den Arbeiten von MÜLLER und KLEMPERER deutlich erkennen. Diese Untersuchungen hatten zur Folge, daß man die Krebskachexie für etwas zur Krebskrankheit Gehöriges, für diese Krankheit Charakteristisches und Spezifisches hielt. Die von diesen Forschern untersuchten Fälle waren alle weit vorgeschritten. Die meisten Fälle kamen während oder kurz nach der Untersuchung zum Tode.

Wenn wir nun aber die Krebskachexie als etwas für den Krebskranken Spezifisches und für das Wesen der Krankheit Unumgängliches auffassen, so müssen wir in jedem Falle von Krebs auch Krebskachexie nachweisen können, da ja die die Kachexie verursachende Substanz oder das sie verursachende Moment in jeder Krebsgeschwulst im Gegensatz zu den gutartigen Geschwülsten vorhanden sein müßte. Es zeigt sich nun, daß eine Kachexie bei einer großen Anzahl von Krebskranken anscheinend nur dadurch zustande kommt, daß die Nahrungsaufnahme behindert ist, so bei Ösophagus-, Magen- und Darmkarzinom; auch bei einer Anzahl von Karzinomen in andern Organen macht die Ernährung infolge der Appetitlosigkeit, für die BIAL in der mangelnden Salzsäuresekretion einen Grund sah, Schwierigkeiten. BLUMENTHAL hat daher die Frage durch BRAUNSTEIN[76]) untersuchen lassen. Der letztere stellte fest, daß in einem Falle von Ösophaguskarzinom, in dem die Nahrungsaufnahme behindert war, an einem Tage, an welchem überhaupt keine Nahrung aufgenommen wurde, der Stickstoffverlust 14·75 *g* betrug, an den anderen Tagen durchschnittlich 10·65. Nun ist dieser Wert allerdings erheblich größer als bei hungernden Kranken, wo er selten über 7 *g* hinausgeht, so daß man hier denken könnte, daß das Plus ausgeschiedenen Stickstoff zu beziehen sei auf die Krebskrankheit. Das meinen auch FRIEDRICH MÜLLER und GEORG KLEMPERER, denn sie haben bei den meisten ihrer Krebskranken Werte gefunden, die anzeigen, daß auch unabhängig von der Nahrungszufuhr in weiten Grenzen ein Zerfall von Gewebseiweiß stattfindet. Es wurde nun ein Ösophaguskranker, der eine hochgradige Stenose des Ösophagus hatte, sondiert, so daß er wieder reichlich Nahrung aufnehmen konnte, im ganzen 7·68 *g* Stickstoff pro Tag. Dieser Kranke zeigte durchschnittlich täglich einen Stickstoffansatz von 1·16 *g*. Er hatte, ehe durch die Sondierung seine Stenose erweitert war, 22 Pfund innerhalb 3 Monaten verloren, und setzte nunmehr 45 *g* Fleisch pro Tag an,

als die Nahrungsaufnahme genügend war. Es war also in diesem Falle von einer Krebskachexie nichts zu merken. Es ist den Chirurgen ja auch bekannt, daß, wenn sie bei einem den Pylorus verschließenden Magenkarzinom die Gastroenterostomie machen, die Kranken, die nunmehr die gegebene Nahrung wieder ausnutzen können, in ungeahnter Weise aufblühen. v. LEYDEN hat vor allen Dingen das Verdienst, gezeigt zu haben, was sich durch eine konsequent durchgeführte rationelle Behandlung, das heißt Ernährung solcher Kranken erreichen läßt. Eine Kranke mit Brustkrebs nahm im Durchschnitt 8 Tage lang 12·9 *g* Stickstoff mit der Nahrung auf. Sie schied im Harn und Kot zusammen aus 11·5 *g* Stickstoff im Durchschnitt. Auch diese Kranke setzte eine nicht unbeträchtliche Menge Eiweiß pro Tag an, obwohl sie, wie die Operation zeigte, ein echtes Karzinom in der Brustdrüse hatte. Übrigens beobachtete ähnliches FRIEDRICH MÜLLER in 2 Fällen von Karzinom, einem Pankreas- und einem Brustdrüsenkrebs, bei denen im ersteren Falle nahezu dieselben Werte gefunden wurden, wie bei einer hungernden gesunden Person, und im zweiten Falle war so lange, als die Nahrungszufuhr normal war, eine wesentliche Einbuße an Körpereiweiß nicht zu konstatieren. Aus solchen Fällen geht hervor, daß es Krebsfälle gibt, in denen trotz des vorhandenen Krebses eine Kachexie, das heißt ein Eiweißzerfall, nicht eintritt. Wir müssen also sagen, daß nicht in jedem Falle von Krebs diejenigen Momente vorhanden sind oder zur Wirkung kommen, welche die Krebskachexie ausmachen, das heißt also, die Kachexie ist nicht eine notwendige Teilerscheinung des Karzinoms.

Die Frage, die wir jetzt zu erörtern haben, ist: *Unter welchen Umständen tritt eine Kachexie beim Krebs ein?* Die Frage der Bedeutung der Nahrungsaufnahme haben wir schon oben besprochen. Ein zweites Moment besteht in der Störung der Funktionen solcher für das Leben wichtiger Organe; Tumoren im Nervensystem an Stellen, von denen die regulatorische Tätigkeit anderer Organe abhängig ist, müssen natürlich zu Störungen in diesen Organen führen. Krebs in für den Stoffwechsel wichtigen Organen, wie der Leber und dem Pankreas, können desgleichen die Funktionen dieser Organe beeinflussen. Als drittes Moment kommt in Betracht die Neigung des Krebses, zu ulzerieren, und der Eintritt von Infektionserregern in die ulzerierten Stellen, ferner die Neigung zu Blutungen. Blutverluste führen zur Anämie und Kachexie, und die Infektionen, die von den ulzerierten Krebsen ausgehen, führen dann mehr oder weniger zum Bilde der schleichenden Sepsis, mit der gleichfalls Kachexie verbunden ist. Wir können eine ganze Reihe von Krebsfällen anführen, welche fast nie oder wenigstens jahrelang nicht zur Kachexie führen, bei denen die Kachexie erst auftritt, wenn Metastasen in anderen Organen sich einstellen oder ulzerative Prozesse mit sekundärer Infektion sich zeigen. Das sind z. B. die Mammakarzinome. Auf solche Fälle haben schon VIRCHOW und L. LANDAU aufmerksam gemacht. Aber sie scheinen, je mehr die Diagnostik der Krebse fortschreitet, um so häufiger zu sein. Natürlich handelt es sich nicht um alle Mammakarzinome. Ein Teil von ihnen verläuft schon frühzeitig sehr bösartig mit Metastasenbildung etc. Diese meine ich nicht, sondern jene relativ gutartigen Fälle, welche manchmal jahrzehntelang bestehen können und die mehr oder weniger zufällig entdeckt werden. Man könnte bei der Gutartigkeit dieser Geschwülste auf die Idee kommen, daß vielleicht eine Anzahl von Mammakrebsen, die wir bisher unter die Gruppe der Krebse gerechnet haben, herausgenommen werden müßten aus dieser Erkrankung. Aber es zeigt sich nicht selten, daß, wenn solche jahrelang bestehenden Mammakrebse aus irgend einem Grunde operiert werden, daß unter Umständen sich gerade dann in verhältnismäßig kurzer Zeit Metastasen zeigen und daß, während sie bis dahin verhältnismäßig harmlos erschienen, nunmehr

die ganze Bösartigkeit der Krebskrankheit bei ihnen zum Durchbruch kommt. Aber auch ohne Operation können wir die Beobachtung machen, daß solche Mammakarzinome, wenn sie zufälligerweise Gegenstand eines Traumas werden, plötzlich die ganze Bösartigkeit der Krebsgeschwülste zeigen. Es dürfte also der Einwand, daß es sich hier um etwas prinzipiell Verschiedenes handle, nicht zu Recht bestehen, und wir müssen nach den Ursachen suchen, weshalb das eine Mal die Mammakarzinome ohne Kachexie einhergehen oder weshalb sie so lange ohne Kachexie bestehen und warum in anderen Fällen die Kachexie so frühzeitig vorhanden ist, oder, wo sie nicht vorhanden war, plötzlich sich einstellt. Ich stehe daher auf dem Standpunkt, daß abgeschlossene, nicht zerfallende Karzinome lange Zeit bestehen können, ohne einen stärkeren Eiweißzerfall, das heißt Kachexie, im Organismus hervorzurufen.

Nun gibt es aber auch Karzinome, bei welchen schon frühzeitig eine Krebskachexie eintritt, bei welchen die Metastasenbildung eine untergeordnete oder gar keine Rolle spielt, bei denen es nicht zu ulzerativem Zerfall gekommen ist im Moment, wo die Krebskachexie sich einstellt. Für diese Krebse möchte ich als begünstigende Ursache des Eintritts der Kachexie anführen das gleichzeitig und unabhängig von NEUBERG[61]) und mir in Gemeinschaft mit WOLFF[62]) gefundene proteolytische Ferment, das, wie die Untersuchung von NEUBERG ergeben hat, in der Form der Heterolyse auf das Eiweiß anderer Gewebe wirkt. Dieses Ferment ist wahrscheinlich wie die autolytischen Fermente intrazellulär. Es wird wahrscheinlich ein reger Stoffwechsel mit Zellzerfall innerhalb des Tumors eintreten müssen, damit dieses Ferment freiwerden kann. Daher wird es bei abgeschlossenen Tumoren, die derb sind, nicht in die Zirkulation geraten, sondern mehr bei weichen Tumoren. Hier kann es in größerer Menge frei werden und seine eiweißspaltende Wirkung in anderen Organen hervorbringen. Das Vorhandensein eines solchen organeiweißspaltenden Ferments in den Krebszellen kann uns erklären, warum auch bei solchen Krebsen, bei denen es nicht zu einer sehr großen Ausdehnung der Geschwulst oder zu erheblichen Metastasen- oder ulzerativen Prozessen kommt, frühzeitig Kachexie eintritt. Denn es bedarf ja nur fortwährender Resorption dieses Ferments, damit Eiweiß in größerer Menge abgebaut wird. Dieses Ferment ist nun aber nicht als Krebsgift aufzufassen in dem Sinne, als ob es von einem ektogenen Parasiten produziert würde, sondern es ist wahrscheinlich etwas rein Zelluläres.

Die Heterolyse dieses Fermentes besteht nicht nur darin, daß Eiweiß fremder Organe abgebaut wird, da ja die autolytischen Fermente nur ihr eigenes Eiweiß zu lösen vermögen, sondern, wie NEUBERG[55]) gezeigt hat, handelt es sich um eine völlige Veränderung im Abbau. Während gesundes Gewebe, z. B. Lebersaft, ohne eiweißlösende Wirkung auf die Proteïnstoffe der Lunge ist, dagegen die bei der Selbstverdauung des Lungeneiweiß gebildeten Albumosen weiter abzubauen vermag (M. JACOBY[56]), zeigte Leberkrebs die Fähigkeit zu einer direkten proteolytischen Wirkung des kranken Organs auf das gesunde Lungengewebe und das Unvermögen, die Lungenalbumosen zu verändern (C. NEUBERG). Seinem ersten Fall konnte NEUBERG in Gemeinschaft mit ASCHER einen zweiten analogen hinzufügen. Es handelte sich um Lebermetastasen, die von einem primären Darmtumor ausgingen und welche die Charakteristika der Heterolyse auf die Lunge zeigten. Als abgeschlossen kann diese Frage bei dem geringen Material, das bisher vorliegt, noch nicht gelten. Es ist für unsere Auffassung von der Bedeutung des heterolytischen Ferments für die Frage der Krebskachexie übrigens gar nicht nötig, daß alle Karzinome die Eigenschaften der Heterolyse zeigen. Es ist ja, wie ich ausgeführt habe, keineswegs in jedem Falle von Krebs auch Krebskachexie vorhanden. Ich besitze Karzinomtumoren, die nur sehr geringe Proteolyse auf andere

Gewebe zeigten. Das kann auch daran liegen, daß hier Antistoffe oder die Heterolyse hemmende Körper vorhanden sind, welche nicht immer zerstört sind. Solange wir nur das Vorhandensein der Fermente aus der Wirkung des ganzen Organs resp. Gemisches von Tumor mit dem Organ schließen können, sind negative Resultate nicht den auffallend positiven an Wert gleichzustellen.

Andere chemische Prozesse spielen möglicherweise eine Rolle für die Ausbreitung der Krebskrankheit im Tierkörper nach Befunden, die von v. Leyden und Bergell [63]) erhoben haben. Danach hat Leberpreßsaft eines gesunden Tieres eine sehr starke Fähigkeit, Krebszellen zu zerstören. Diese Fähigkeit soll aber dem Leberpreßsaft nicht im Reagenzglase, sondern nur im Tierkörper zukommen. Diese Eigenschaft soll nach Bergell [64]) die Leber von krebskranken Tieren vermissen lassen. Sollte dieser Befund sich beim krebskranken Menschen bestätigen, so würden wir folgendes sehen. Eine Veränderung der Zellen beim Krebs geht dahin, daß diese Zellen ein Ferment bilden, das Gewebseiweiß spaltet (abbaut). Ferner vollzieht sich dann in der Leber, vielleicht noch in anderen Organen der Vorgang, daß der Stoff, der das Krebseiweiß und damit die Krebszellen vernichtet, bei Krebskranken schwindet, das heißt also, daß die Widerstandsfähigkeit der Leber, vielleicht aller Organe, gegen die Entwicklung von Krebszellen im krebskranken Organismus geschwächt resp. aufgehoben wird.

Chemie der Krebsgeschwülste.

Petry [65]) war der erste, welcher die chemische Zusammensetzung der Krebsgeschwülste untersuchte. Er fand keine Konstanz im Verhältnis von Globulin zum Nukleoproteid im Karzinom selbst, dagegen konnte die quantitative Vermehrung des Nukleoproteids als übereinstimmender Befund hervorgehoben werden. Der auf das Nukleoproteid entfallende Anteil betrug beim Karzinom ungefähr 50% und mehr, während die Werte bei der Mamma, in der das Karzinom war, weit unter 30% lagen. Petry bezieht dies auf den Kernreichtum des üppig wuchernden Gewebes. Die Sarkome hingegen sind sehr arm an Nukleoproteid. Die interessantesten Ergebnisse zeigten sich bezüglich der Relation zwischen dem Gesamtstickstoff und dem an Koagulate des Eiweißes gebundenen Stickstoff. In den meisten Fällen betrug das Eiweiß nur 68·9—41·5% vom Gesamtstickstoff, beim Leberkarzinom nur 13% Stickstoff. Später hat dann Wolff [66]) den Chemismus der Krebstumoren untersucht, indem er die Krebstumoren mit der Buchnerschen Presse auspreßte und in gleicher Weise die normalen Organe behandelte. Er bestimmte die Mengen des Euglobulins, des Pseudoglobulins und des Albumins getrennt. Während es sich bei zahlreichen Untersuchungen des Blutserums zeigte, daß das Blutserum Albumin und Globulin in sehr variablen Verhältnissen enthielt, konnte man dasselbe von den Preßsäften der Organe nicht aussagen. Wolff fand, daß das Verhältnis der Albumine zu den Globulinen in der Weise gestört war, daß der Albuminanteil vermehrt war. Wolff fand aber auch, daß die normalen Stücke der Krebsleber, in denen die Tumoren gesessen hatten, in chemischer Hinsicht keineswegs normal waren, vielmehr näherte sich der Zellinhalt dieser Stücke in bezug auf seinen Inhalt an Albumin und Globulin dem der Tumoren. Man sieht also daraus, daß beim Krebskranken die Anaplasie der Zellen nicht beschränkt bleibt auf die Krebszellen selbst, sondern auch solche Organzellen in der Nähe des Krebses, die aber anscheinend noch nicht vom Krebs ergriffen waren, befallen hat.

Joachim [67]) hat Untersuchungen an Körperflüssigkeiten angestellt. Er fand beim Karzinom ausnahmslos die höchsten relativen Albuminwerte und

meist die niedrigsten Euglobulinwerte. Nach den Untersuchungen von WOLFF, die durch Bestimmung des Koagulationspunktes erzielt waren, fand sich, daß in den Tumoren das Eiweiß, soweit es in Lösung ist, qualitativ eine Veränderung nicht erfahren hat; indessen können auch ganz neue Eiweißkörper auftreten. In 26 verschiedenen Aszitesflüssigkeiten von Karzinomatösen fand WOLFF 3mal ein Albumin, das sich durch seinen hohen Koagulationspunkt von allen anderen Eiweißarten unterschied. Dasselbe koagulierte in 0·5% Kochsalzlösung erst bei 97—98°. Erst bei starker Salzkonzentration wurde das Ende der Koagulation auf 100° herabgedrückt. Bei der hydrolytischen Spaltung nach FISCHER enthielt es 25% Glutaminsäure. Diaminosäuren waren nur sehr spärlich vertreten.

WOLFF untersuchte ferner zwei Ödemflüssigkeiten Karzinomatöser. In dem einen Falle fand er 1% Aminosäuren, unter denen sich Alanin mit Sicherheit feststellen ließ. Die andere Flüssigkeit enthielt einen basischen Körper, der noch nicht aufgeklärt ist.

Deutlichere Unterschiede ergaben die Analysen, welche BERGELL und DÖRPINGHAUS [77]) aus Mammakarzinomen und Lebermetastasen, die sie pulverisiert hatten, erhielten. Das Ergebnis war: das Karzinomeiweiß ist ausgezeichnet durch einen hohen Gehalt an Alanin, Glutaminsäure, Phenylalanin, Asparaginsäure, welche jede in Mengen zwischen 10 und 12% vorhanden sind. Auffällig ist ferner ein hoher Gehalt an Diaminosäuren, in denen ein Drittel des vorhandenen Stickstoffs enthalten zu sein scheint. Wichtig ist im Gegensatz zu anderen tierischen Geweben der relativ geringe Gehalt an Leuzin. Derselbe überstieg nicht 5—6%, während in den anderen tierischen Geweben 20% und darüber gefunden wurden. Die Menge der unter 100° siedenden Ester schien überhaupt gering zu sein. Unter ihnen stellte der Alaninanteil die größte Menge dar. NEUBERG hingegen konnte keinen wesentlichen Unterschied in den Abbauprodukten beim Krebseiweiß gegenüber anderem Eiweiß konstatieren. Offenbar verhalten sich die einzelnen Fälle von Krebs verschieden; wahrscheinlich ist die Abart in den Krebsgeweben bei den verschiedenen Krebsformen verschieden intensiv. Auch bei der Untersuchung eines Nukleoproteids aus dem Leberkrebs hat NEUBERG keine charakteristischen Unterschiede bekommen. Bei der Spaltung mit 10%iger Schwefelsäure waren die Schwefelsäure reduzierende Pentose sowie Purinbasen nachweisbar. Diese Pentose wird bei der Autolyse von Leberkrebs frei (NEUBERG und MILCHNER [68]). BERGELL fand bei vergleichenden Untersuchungen zwischen normalen und Tumormäusen ein großes Ansteigen des diaminosauren N in den Tumoren. Er erklärt diese Synthese durch eine Stoffwanderung. Es unterscheidet sich das Krebsgewebe durch ihr verschiedenes auffallendes Verhalten gegenüber den Fermenten von anderen Geweben. BLUMENTHAL und WOLFF fanden, daß die Krebstumoren sich der Pepsinsalzsäure gegenüber häufig anders verhielten als andere Gewebe. Von neun untersuchten Tumoren wurden fünf überhaupt nicht von Pepsinsalzsäure angegriffen, einer außerordentlich langsam, die übrigen drei dagegen rasch. BLUMENTHAL und WOLFF glaubten erst, daß in den Tumoren Stoffe sich bilden, die das Pepsin schädigen. Auch war der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß vielleicht das Pepsin durch Bindung an irgend welche Stoffe in ähnlicher Weise unwirksam gemacht würde wie die Toxine durch Antitoxine. Traf aber eine dieser Annahmen wirklich zu, so mußte die filtrierte Lösung der Tumoren nicht mehr fähig sein, zu verdauen. Das war nicht der Fall. Dagegen zeigte es sich, daß alle 5 Tumoren, welche gar nicht von Pepsinsalzsäure angegriffen wurden, von Trypsin leicht verdaut wurden. Dieses Verhalten beruht auf der Zusammensetzung der Krebseiweißkörper. Diese Untersuchungen wurden von BERGELL und DÖRPINGHAUS an den aus Krebstumoren dargestellten Eiweißkörpern bestätigt, ebenso von

Neuberg und Ascher.[61]) Ferner ist an einem milchweißen Aszites eines Krebskranken von Wolff festgestellt worden, daß die milchweiße Farbe des Aszites nicht beruht auf dem Lezithingehalt, sondern auf einer Verbindung zwischen Cholestearinölsäureester und Euglobulin. Es kann vielleicht auch hier erwähnt werden, daß das Melanin aus dem Melanosarkom sich anders verhält in seiner Zusammensetzung als das Melanin im Ochsenauge. Sehr interessante Versuche hat C. Neuberg [70]) über die Melanommetastasen eines primären Nebennierentumors auf die Fähigkeit, Adrenalin zu bilden, angestellt. Adrenalin selbst konnte nicht nachgewiesen werden, dagegen zeigte sich, daß das Adrenalin bei der Bildung des massenhaft in den Tumoren vorhandenen Melanins eine Rolle spielte. Wurde der Extrakt der Tumoren mit Adrenalin zusammengebracht, so bräunte er sich sofort. Wurde statt Adrenalin p-Oxyphenyläthylamin genommen, das sowohl dem Adrenalin wie dem Tyrosin nahesteht, so entstand fast ebenso schnell Schwarzfärbung.

Literatur: [1]) v. Dungern-Werner, Das Wesen der bösartigen Geschwülste. Akad. Verlagsgesellsch., Leipzig 1907. — [2]) Morau, Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol., 1894, VI, pag. 677. — [3]) Jensen, Zentralbl. f. Bakteriol., 1903, XXXIV; Sitzung d. Biolog. Gesellschaft in Kopenhagen vom 19. Dezember 1901 und 24. April 1902. — [4]) Hertwig und Poll, Abhandl. d. kgl. preußischen Akad. d. Wissensch., 1907. — [5]) Apolant, Handb. d. pathogenen Mikroorganismen, I. Ergänz.-Bd., 2. Heft. Fischer, Jena 1906. — Derselbe, Arbeiten aus dem Institut f. experimentelle Therapie. Frankfurt 1906. — [6]) Bashford, Scientific reports on the investig. of the imper. cancer research fund., Nr. 2. London 1906; The brit. med. Journ., 1906. — [7]) Ehrlich, Berliner klin. Wochenschr., 1905, Nr. 28; 1906, Nr. 2 u. 21; 1907, Nr. 44. — [8]) Gaylord, Cowes u. Baeslack, Med. News, Januar u. November 1905. — [9]) Loeb, Berliner klin. Wochenschr., 1906. — [10]) Marianne Plehn, Zeitschr. f. Krebsf., IV, pag. 525. — [11]) Pick und Poll, Berliner klin. Wochenschr., 1903, Nr. 23—25; Pick, ebenda, 1905. — [12]) Dagoney und Mouclaire, Arch. de méd. expér., 1904, Nr. 5. — [13]) v. Hansemann, Zeitschr. f. Krebsforsch., III, pag. 155. — [14]) Carl Lewin, Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 33. — [15]) Apolant, Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 13 u. 14. — [16]) Derselbe, Münchener med. Wochenschr., 1907, Nr. 35. — [17]) Bashford, Mucray und Cramer, Proceedings of the royal Society, 1907, LXXIX. — Derselbe, Murray und Haaland, Berliner klin. Wochenschrift, 1907, Nr. 39. — [18]) L. Michaelis, Med. Klinik, 1905; Zeitschr. f. Krebsforsch., IV; Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 20 u. 21; Therapeut. Monatsh., 1907, pag. 505. — [19]) C. Lewin, Zeitschr. f. Krebsforsch., VI; Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 33. — [20]) Apolant, Verhandl. d. deutschen pathol. Gesellsch., 1908. — [21]) Ehrenreich, Med. Klinik, 1907, Nr. 21. — [22]) Ehrenreich und L. Michaelis, Zeitschr. f. Krebsforsch., IV. — [23]) Koch, Verhandlungen d. deutschen pathol. Gesellsch., 1904. — [24]) Pick, Berliner klin. Wochenschr., 1903. — [25]) E. v. Leyden, Zeitschr. f. klin. Med., LII; Klin. Jahrb., II, Ergänz.-Bd., 1902; Med. Klinik, 1907, Nr. 33. — [26]) Orth, Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat., 1908, Nr. 11; Apolant, ebenda, Nr. 16. — [27]) E. v. Leyden, Zeitschr. f. Krebsforsch., I, pag. 293; Berliner klin. Wochenschr., 1905. — [28]) Haaland, Berliner klin. Wochenschr., 1907, pag. 718. — [29]) Gierke, Beitr. zur pathol. Anat. u. zur allg. Pathol., 1908, XLIII, pag. 328. — [30]) Sticker, Zeitschr. f. Krebsforsch., 1904, I, pag. 438, u. IV, pag. 238; Med. Klinik, 1907, Nr. 37. — [31]) Schöne, Münchener med. Wochenschr., 1906, Nr. 51. — [32]) Bashford, Revue scientifique, 1906, Nr. 22 u. 23; Autoreferat im Biophysikal. Zentralbl., 1906, II, Nr. 11 u. 12; The Lancet, 1907, Scientifique Rep. of the Cancer Research fund., 1906. — [33]) Uhlenhuth, Berliner klin. Wochenschr, 1908, pag. 1418. — [34]) Bridré, Annal. de l'Institut Pasteur, 1907. — [35]) Ribbert, Die bösartigen Geschwülste. Bonn 1907. — [36]) G. Klemperer, Berliner klin. Wochenschr., 1889, Nr. 40. — [37]) Borrel, Annal. de l'Institut Pasteur, 1901. — [38]) Derselbe, Annal. de l'Institut Pasteur, 1903 u. folg. Jahre. — [39]) Girabd, zitiert bei v. Dungern-Werner, pag. 148. — [40]) Haaland, Annal. de l'Institut Pasteur, 1905, Nr. 3. — [41]) Morau, zitiert nach v. Dungern-Werner, pag. 149. — [42]) Michaelis, Zeitschr. f. Krebsforsch., I. — [43]) Ribbert, Die Entstehung des Krebses. Bonn 1905. — [44]) E. v. Leyden, Zentralbl. f. die gesamte Therapie, 1907, H. 1. — [45]) Blumenthal, Med. Klinik (Referat 1906); Die chemischen Vorgänge bei der Krebskrankheit. Wiesbaden 1906. — [46]) Westenhöffer, Berliner klin. Wochenschr., 1907, Nr. 19. — [47]) Riess, Zeitschr. f. klin. Med., VII. Suppl.; Senator, ebenda, VII, pag. 235. — [48]) Oppenheim, Charité-Annalen, 1887. — [49]) Fritz Meyer, Zeitschr. f. klin. Med., XXXIII, pag. 563. — [50]) Griffits, Compt. rend., CXVIII, pag. 1350. — [51]) Castelli, Riforma med., 1896. — [52]) Kulneff, Berliner klin. Wochenschr., 1891. — [53]) Adamkiewicz, Kongreß f. innere Med., 1893. — [54]) Girard, Mangin und Roger, Zentralbl. f. Stoffw., 1908, Kongreß f. innere Med., 1893. — [55]) Neuberg, Berliner klin. Wochenschr., 1905. — [56]) M. Jacoby, Hofmeisters Beiträge, IV. — [57]) Lubarsch, Pathologie, Anatomie und Krebsforschung. Wiesbaden 1902. — [58]) Joannovics, Wiener klin. Wochenschr., 1908, Nr. 1.

— [59]) Ehrlich und Apolant, Berliner klin. Wochenschr., 1906, Nr. 21 u. 1907, Nr. 44. — [60]) Ehrlich, Apolant und Haaland, Berliner klin. Wochenschr., Nr. 2. — [61]) Neuberg und Ascher, Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Berlin. — [62]) Blumenthal und Wolff, Med. Klinik, 1905, Nr. 7 u. 15; Zeitschr. f. Krebsforschung, 1906. — [63]) v. Leyden und Bergell, Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 38. — [64]) Bergell, Zeitschr. f. Krebsforsch., 1906. — [65]) Petry, Zeitschr. f. physiol. Chemie, XXVII; Hofmeisters Beiträge, II, pag. 94. — [66]) Wolff, Zeitschr. f. Krebsforsch., III, pag. 95. — [67]) Joachim, Pflügers Archiv, XCIII, pag. 558. — [68]) Neuberg und Milchner, Berliner klin. Wochenschr., 1905. — [69]) Wolff, Beiträge zur chemischen Physiol. u. Pathol. (Hofmeister), V, pag. 208 u. 476. — [70]) C. Neuberg, Zeitschr. f. Krebsforsch., II, pag. 171; Virchows Archiv, CXCII, pag. 514. — [71]) Rülf, Berliner klin. Wochenschr., 1907; Zeitschr. f. Krebsforsch., 1907. — [72]) Brieger, Berliner klin. Wochenschr., 1908. — [73]) Fr. Müller, Zeitschr. f. klin. Med., XVI. — [74]) Hertig, Dissert., Berlin 1890. — [75]) G. Klemperer, Charité-Annalen, XVI. — [76]) Braunstein, Zeitschrift für Krebsforschung, I. — [77]) Bergell u. Dörpinghaus, Deutsche med. Wochenschr., 1905.

Blumenthal (Berlin).

Druck von Gottlieb Gistel & Cie. in Wien.